Plumb

Manual de farmacología veterinaria

Sexta edición

Donald C. Plumb, Pharm.D.





Plumb

Manual de Farmacología Veterinaria

Sexta edición



http://libros-medicina-veterinaria.blogspot.com/

Donald C. Plumb, Pharm.D.



XXI - 2010 Buenos Aires - República Argentina

Contenido

MONOGRAFÍAS SISTÉMICAS

Acarbosa 1

Acemanano 2

Acepromacina, maleato 3

Acetaminofeno 6

Acetazolamida 8

Acetilcisteína 10

Aciclovir 12

Ácido acético 14

Ácido acetohidroxámico 14

Ácido aminocaproico 16

Ácido ascórbico 17

Ácido etacrínico 19

Ácido fólico 20

Ácido tolfenámico 22

Ácido valproico 23

Ácidos grasos, esenciales/omega 25

Acitretina 26

Aglepristona 28

Albendazol 30

Albuterol, sulfato de 32

Alendronato sódico 34

Alfentanilo, clorhidrato de 36

Alopurinol 37

Alprazolam 40

Altrenogest 42

Aluminio, hidróxido de 43

Amantadina, clorhidrato de 45

Amikacina, sulfato de 47

Aminofilina/teofilina 51

Aminopentamida, sulfato hidrogenado de 54

Amiodarona, clorhidrato de 55

Amitriptilina, clorhidrato de 58

Amlodipina, besilato de 60

Amonio, cloruro de 61

Amonio, molibdato de 64

Amoxicilina 64

Amoxicilina/clavulanato de potasio 67

Ampicilina 70

Ampicilina sódica + sulbactam sódico 73

Amprolio, clorhidrato de 75

Analgésicos narcóticos agonistas 77

Anfotericina B, desoxicolato de 78

Anfotericina B, en base lipídica 78

Antiveneno (Crotalidae) polivalente (de origen equino) 83

Antiveneno (Crotalidae) polivalente immune-fab

(origen bovino) 83

Antiveneno (Latrodectus mactans) para araña viuda negra 85

Antiveneno (Micrurus fulvias) para la víbora de coral del este y

de Texas 86

Apomorfina, clorhidrato de 87

Apramicina, sulfato de 89

Asparaginasa 90

Aspirina 92

Atenolol 96

Atipamezol, clorhidrato de 98

Atovaquona 100

Atracurio, besilato de 101

Atropina, sulfato de 103

Auranofin 107

Azaperona 108

Azatioprina 110

Azitromicina 112

Aztreonam 115

Azul de metileno 116

Baclofeno 119

Barbitúricos, farmacología 120

Benazepril, clorhidrato de 121

Betametasona 123

Betanecol, cloruro de 125

Bicarbonato de sodio 127

Bisacodil 130

Bismuto, subsalicilato de 131

Bleomicina, sulfato de 133

Boldenona, undecilenato de 134

Bromocriptina, mesilato de 136

Bromuros 137

Bromuro de potasio 137

Bromuro de sodio 137

Budesonida 140

Buprenorfina, clorhidrato de 141

Buspirona, clorhidrato de 143

Busulfano 145

Butorfanol, tartrato de 146

Cabergolina 150

Calcio, acetato de 151

Calcio, sales de 153

Calcitonina de salmón 157

Calcitriol 158

Caolín/pectina 160

Captopril 162

Carbenicilina indanil sódica 163

Carbimazol 165

Carbón, activado 167

Carboplatino 168

Carnitina 170

Carprofeno 172

Carvedilol 174

Caspofungina, acetato de 176

Cefaclor 177

Cefadroxil 179

Cefalexina 181

Cefapirina 183

Cefazolina sódica 185

Cefepima, clorhidrato de 187

Cefixima 189

Cefoperazona sódica **190**Cefotaxima sódica **192**Cefotetan disódica **194**Cefoxitina sódica **196**Cefoodoxima proxetil **198**

Ceftazidima 199

Ceftiofur, clorhidrato de 201

Ceftiofur, cristalino, libre de ácido 204

Ceftiofur sódico **206** Ceftriaxona sódica **209** Cefuroxima **211**

Cetiricina, clorhidrato de **213** Cianocobalamina (vitamina B₁₂) **214**

Ciclofosfamida 216

Ciclosporina (sistémica) 219

Cimetidina 223 Cinc 225

Ciprofloxacina 227

Ciproheptadina, clorhidrato de 230

Cisaprida 232
Cisplatino 234
Citarabina 236
Citrato, sales de 238
Claritromicina 240

Clemastina, fumarato de **242** Clenbuterol, clorhidrato de **244**

Clindamicina **245** Clofacimina **249**

Clomipramina, clorhidrato de 250

Clonidina **254**

Clopidogrel, bisulfato de **256** Cloprostenol sódico **258** Cloracepato dipotásico **259**

Clorambucilo 261
Cloranfenicol 264

Clordiacepóxido con o sin bromuro de clidinio 267

Clorfeniramina, maleato de 269

Clorotiacida 271

Clorpromacina, clorhidrato de 274

Clorpropamida 276
Clorsulon 277
Clortetraciclina 278
Cloxacilina 280
Codeina 282
Colchicina 284

Corticotropina (ACTH) 286

Cosintropina 288 Cromo 289

Cromolín sódico **290**Dacarbacina (DTIC) **292**

Dactinomicina **293** Dalteparina sódica **295**

Danazol 297

Danofloxacina, mesilato de 298

Dantroleno sódico 300

Dapsona 302

Darbepoyetina alfa **303** Decoguinato **304**

Deferoxamina, mesilato de 306

Deracoxib 307

Deslorelina, acetato de **309**Desmopresina, acetato de **310**Desoxicorticosterona, pivalato de **312**Detomidina, clorhidrato de **314**

Dexametasona 316
Dexmedetomidina 321
Dexpantenol 323
Dexrazoxano 324
Dextrán 70 325
Diazepam 327
Diazóxido, oral 330
Diclazuril 332

Diclorenac sódico 333 Diclorenamida 334 Diclorvos 336

Dicloxacilina sódica 337

Dietilcarbamacina, citrato de **339** Dietilestilbestrol (DES) **341**

Difenhidramina, clorhidrato de 343

Difenoxilato, clorhidrato de + atropina, sulfato de 346

Difloxacina, clorhidrato de 347

Digoxina 349

Dihidrotaquisterol (DHT) **353** Diltiazem, clorhidrato de **356**

Dimenhidrinato **358** Dimercaprol **360** Dimetil sulfóxido **362**

Diminaceno, aceturato de **364** Dinoprost trometamina **366**

Dirlotapida 369

Disopiramida, fosfato de **372** Dobutamina, clorhidrato de **373**

Docusato 375

Dolasetron, mesilato de 377

Domperidona 379

Dopamina, clorhidrato de 380

Doramectina 382

Doxapram, clorhidrato de 384 Doxepina, clorhidrato de 386

Doxiciclina 387

Doxorrubicina, clorhidrato de **391**Edetato de calcio disódico **395**Edrofonio, cloruro de **397**Efedrina, sulfato de **398**Emodemido e programa el **400**

Emodepsida + praziquantel 400

Enalapril, maleato **402** Enoxaparina sodica **404** Enrofloxacina **405** Epimefrina 409

Epoyetina alfa/eritropoyetina 412

Eprinomectina 414

Epsiprantel 415

Ergocalciferol 416

Eritromicina 418

Ertapenem sódico 421

Esmolol, clorhidrato de 423

Espectinomicina, clorhidrato de 425

Espectinomicina, sulfato de 425

Espironolactona 427

Estanozolol 429

Estradiol, cipionato de 431

Estreptocinasa 433

Estreptozocina 434

Etambutol, clorhidrato de 435

Etanol 437

Etidronato disódico 439

Etodolac 440

Etomidato 442

Eutanásico con pentobarbital 444

Famciclovir 446

Famotidina 447

Felbamato 449

Fenbendazol 450

Fenilbutazona 453

Fenilefrina, clorhidrato de 456

Fenilpropanolamina, clorhidrato de 458

Fenitoina sódica 459

Fenobarbital 462

Fenoxibenzamina, clorhidrato de 467

Fentanilo (transdérmico) 468

Fentanilo, citrato de 468

Feromonas 472

Filgastrim 474

Finasterida 475

Firocoxib 476

Fisostigmina, salicilato de 478

Fitonadiona 480

Flavoxato, clorhidrato de 483

Florfenicol 483

Flucitosina 485

Fluconazol 487

Fludrocortisona, acetato de 489

Flumazenil 491

Flumetasona 492

Flunixina meglumina 495

Fluorouracilo 498

Fluoxetina, clorhidrato de 500

Fluticasona, propionato de 502

Fluvoxamina, maleato de 504

Fomepizol 506

Fosfato, parenteral 507

Furazolidona 509

Furosemida 510

Gabapentina 514

Gemcitabina, clorhidrato de 516

Gemfibrozil 517

Gentamicina, sulfato de 518

Gliburida 522

Glicerina, para uso oral 524

Glicopirrolato 525

Glimepirida 527

Glipizida 528

Glucagón 530

Glucocorticoides, información general 532

Glucosamina/condroitina, sulfato de 535

Glucosaminoglicanos polisulfatados 537

Glutamina 539

Gonadorelina 540

Gonadotropina coriónica (hCG) 541

Granisetrón, clorhidrato de 543

Griseofulvina 545

Guaifenesina 547

Halotano 550

Hemoglobina glutamérica-200 (bovina) 551

Heparina 553

Hetalmidón 557

Hialuronato sódico 558

Hidralacina, clorhidrato de 560

Hidroclorofiacida 562

Hidrocodona, bitartrato de 565

Hidrocortisona 566

Hidromorfona 570

Hidroxicina 573

Hidroxiurea 574

Hierro dextrán 576

Hiosciamina, sulfato de 577

Ibafloxacina 580

Ifosfamida 581

Imidocarb, dipropionato de 583

Imipenem-cilastatina sódica 585

Imipramina 587

Inamrinona, lactacto de 588

Inmunomodulador micobacteriano de fracción de pared

celular 590

Insulina 592

Interferón alfa (recombinante humano) 598

Interferón-omega 600

Ipecacuana, jarabe de 601

Ipodato sódico 603

Ipratropio, bromuro de 604

Irbesartan 605

Isoflupredona, acetato de 606

Isoflurano 608

Isoniazida (INH) 610

Isoproterenol, clorhidrato de 612

Isosorbida, dinitrato de 614

Isosorbida, mononitrato de 614

Isotretinoína 616

Isoxsuprina, clorhidrato de 617

Itraconazol 619
Ivermeetina 622

Ketamina, clorhidrato de 628

Ketoconazol **632** Ketoprofeno **636**

Ketorolac trometamina 639

Lactulosa 641

Laxantes salinos/hiperosmóticos 642

Leflunomida 645

Leucovorina cálcica 646

Levamisol **649**Levetiracetam **653**Levotiroxina sódica **654**Lidocaina, clorhidrato de **657**

Lincomicina, clorhidrato de **660** Liotironina sódica **662**

Lisado estafilocócico **664** Lisina **665**

Lisinopril **666** Lomustina (CCNU) **668**

Loperamida, clorhidrato de 670

Lorazepam 671 Lufenuron 673

Magnesio, hidróxido de 676

Magnesio/aluminio (como antiácidos) 676

Magnesio (para uso parenteral) 678

Manitol 680

Marbofloxacina **682**Maropitant, citrato de **684**Meclicina, clorhidrato de **686**Mecloretamina, clorhidrato de **687**Medetomina, clorhidrato de **689**Medroxiprogesterona, acetato de **691**

Megestrol, acetato de **693** Meglumina, antimoniato de **696**

Melarsomina Melatonina Melfalán **700** Meloxicam

Meperidina, clorhidrato de 704

Mercaptopurina **707** Meropenem **708**

Metadona, clorhidrato de 710

Metazolamida 711

Metenamina, mandelato de **713** Metformina, clorhidrato de **714**

Metilfenidato **716** Metilprednisolona **718** Metiltestosterona **723**

Metimazol **724**Metionina **726**Metocarbamol **727**

Metoclopramida, clorhidrato de 729

Metohexital sódico **732** Metoprolol, tartrato de **733**

Metotrexato **735**Metoxiflurano **738**Metronidazol **739**

Mexiletina, clorhidrato de 742

Mibolerona 744

Micofenolato mofetil Mídazolam, clorhidrato de Milbemicina oxima Minociclina, clorhidrato de

Mirtazapina **753**Misoprostol **756**Mitotano **757**

Mitoxantrona, clorhidrato de 760

Morantel, tartrato de **762** Morfina, sulfato de **763** Moxidectina **767**

Naloxona, clorhidrato de **770** Naltrexona, clorhidrato de **771** Nandrolona, decanoato de **773**

Naproxeno 775

N-butilescopolamina, bromuro de 777

Neomicina, sulfato de 778

Neostigmina 781
Niacinamida 783
Nistatina 784
Nitazoxanida 785
Nitenpiram 787
Nitrofurantoina 788
Nitroglicerina 790
Nitroprusiato sódico 792

Nizatidina 794

Novobiocina sódica **795**Octreotida, acetato de **797**Olsalacina sódica **798**Omeprazol **799**

Ondansetrón, clorhidrato de 801

Orbifloxacina 802

Oro, sales de (inyectables) 804
Oseltamivir, fosfato de 806
Oxacilina sódica 808
Oxazepam 810
Oxfendazol 812
Oxibendazol 813

Oxibutinina, cloruro de **814**Oximorfona, clorhidrato de **815**

Oxitetraciclina 818
Oxitecina 822

Pamidronato disódico 826

Pancrelipasa 827

Pancunorio, bromuro de 829

Pantoprazol 830 Paregórico 832

Paromomicina, sulfato de 834

Paroxetina, clorhidrato de 835

Penicilamina 837

Penicilinas, información general 838

Penicilina G 840

Penicilina V potásica 845

Pentazocina 847

Pentobarbital sódico 849

Pentosano, polisulfato sódico de 852

Pentoxifilina 854

Pergolida, mesilato de 856

Peróxido de hidrógeno al 3% (para uso oral) 857

Pimobendan 859

Piperacilina sódica 860

Piperacilina sódica + tazobactam 862

Piperacina 864

Pirantel, pamoato de 866

Piridostigmina, bromuro de 868

Piridoxina, clorhidrato de (vitamina B,) 870

Pirilamina, maleato de 872

Pirimetamina 873

Pirimetamina/Sulfadiacina 875

Pirlimicina, clorhidrato de 877

Piroxicam 878

Ponazuril 880

Potasio 881

Pralidoxima, cloruro de 883

Praziquantel 885

Prazosina, clorhidrato de 887

Prednisolona 889

Prednisona 889

Primaquina, fosfato de 897

Primidona 899

Probenecida 901

Procainamida, clorhidrato de 903

Procarbacina, clorhidrato de 906

Proclorperacina 908

Prometacina, clorhidrato de 910

Propantelina, bromuro de 911

Propionibacterium acnes (inyectable) 913

Propofol 915

Propranolol, clorhidrato de 918

Protamina, sulfato de 920

Psyllium muciloide hidrofilico 922

Quinacrina, clorhidrato de 924

Quinidina 925

Ramipril, 929

Ranitidina, clorhidrato de 931

Rifampina 933

Romifidina, clorhidrato de 935

Ronidazol, 938

S-adenosil-metionina (SAME) 940

Selamectina 941

Selegilina, clorhidrato de 943

Sertralina, clorhidrato de 945

Seudoefedrina, clorhidrato de 947

Sevelamer, clorhidrato de 949

Sevoflurano 950

Sildenafil, citrato de 951

Silimarin (cardo lechero) 953

Sodio, estibogluconato de 954

Sodio, gluconato antimonio de 954

Sodio, sulfato de 955

Sodio, tiosulfato de 956

Somatotropina 957

Sotalol, clorhidrato de 958

Succimero 960

Succinilcolina, clorhidrato de 961

Sucralfato 963

Sufentanilo, citrato de 965

Sulfaclorpiridacina sódica 967

Sulfadiacina/Trimetoprima 969

Sulfametoxazol/Trimetoprima 969

Sulfadimetoxina 973

Sulfadimetoxina/Ormetoprima 975

Sulfasalacina 977

Sulfato ferroso 979

Sulfonato sódico de poliestireno (SSP) 981

Taurina 983

Tepoxalin 984

Terbinafina, clorhidrato de 985

Terbutalina, sulfato de 987

Testosterona 989

Tetraciclina, clorhidrato de 992

Tiabendazol 996

Tiamina, clorhidrato de 998

Tiamulina 1000

Ticarcilina disódica 1001

Ticarcilina disódica + clavulanato de potasio 1003

Tiletamina, clorhidrato de + zolazepam, clorhidrato de 1006

Tilmicosina 1009

Tilosina 1010

Tiludronato disódico 1012

Tinidazol 1014

Tioguanina 1015

Tiopental sódico 1017

Tiopronina 1020

Tiotepa 1021

Tirotropina 1022

Tobramicina, sulfato de 1023

Tocainida, clorhidrato de 1027

Tolazolina, clorhidrato de 1028

Toltrazuril 1030

Topiramato 1031

Torsemida 1033

Tramadol, clorhidrato de 1034

Triamcinolona, acetonida de 1036

Triamtereno 1040

Trientina, clorhidrato de 1042

Triglicéridos de cadena media 1043

Bimatoprost 1096 Trilostano 1044 Trimepracina, tartrato de + prednisolona 1046 Travoprost 1096 Otros agentes para el tratamiento del glaucoma 1097 Tripelenamina, clorhidrato de 1048 Tulatromicina 1049 Epinefrina 1097 Midriáticos-Ciclopéjicos-Vasoconstrictores 1097 Ursodiol 1051 Vanadio 1053 Atropina, sulfato de 1097 Vancomicina, clorhidrato de 1054 Ciclopentolato 1098 Femilefrina, clorhidrato de 1098 Vaselina 1056 Tropicamida 1098 Vasopresina 1058 Antiinflamatorios/Analgésicos para uso oftálmico 1099 Vecuronio, bromuro de 1060 Estabilizantes de mastocitos, antihistamínicos y Verapamilo, clorhidrato de 1061 descongestivos 1099 Vinblastina, sulfato de 1064 Cromolín sódico 1099 Vincristina, sulfato de 1066 Lodoxamina trometamina 1099 Virus inmunomodulador Parapox ovis 1068 Olopatadina, clorhidrato de 1099 Vitamina E/selenio 1069 Antiinflamatorios no esteroides 1100 Voriconazol 1071 Bromfenac 1100 Warfarina sódica 1074 Diclofenac sódico 1100 Xilacina, clorhidrato de 1077 Flurbiprofeno sódico 1100 Yoduro de sodio 1081 Ketorolac trometamina 1101 Yoduro de potasio 1081 Yohimbina, clorihidrato de 1083 Nepafenac 1101 Suprofeno 1101 Zafirlucast 1085 Antiinflamatorios esteroides 1102 Zidovudina (AZT) 1086 Corticosteroides (uso oftálmico tópico) 1102 Zonisamida 1087 Dexametasona 1102 Loteprednol, etabonato de 1102 **APÉNDICE** Prednisolona, acetato de 1102 Agentes oftálmicos para uso tópico 1089 Vias de administración para las drogas oftálmicas 1089 Analgésicos oftálmicos 1103 Morfina, sulfato de 1103 Agentes de diagnóstico 1090 Nalbufina 1103 Fibra de rojo fenol 1090 Tratamiento antimicrobiano oftálmico 1104 Fluoresceina sódica 1090 Antibióticos solos o en combinación 1104 Proparacaina, clorhidrato de 1091 Ciprofloxacina 1105 Prueba lagrimal de Schirmer 1091 Gatifloxacina 1105 Rosa de Bengala 1091 Levofloxacina 1105 Tetracaina 1092 Moxifloxacina 1105 Verde lisamina 1092 Norfloxacina 1105 Glaucoma, agentes tópicos 1092 Parasimpaticomiméticos (mióticos) 1093 Ofloxacina 1105 Demecario, bromuro de 1093 Cloranfenicol 1105 Pilocarpina, clorhidrato de 1093 Gentamicina 1105 Tobramicina 1105 Yoduro de ecotiofato 1093 Simpaticomiméticos 1094 Sulfacetamida 1106 Apraclonidina 1094 Tetraciclina/oxitetraciclina 1106 Brimonidina 1094 Combinaciones de antibióticos 1106 Combinaciones de antibióticos y corticosteroides 1107 Antagonistas beta-adrenérgicos Antifúngicos 1108 Betaxolol, clorhidrato de 1094 Anfotericina B 1108 Carteolol, clorhidrato de 1095 Itraconazol 1108 Levobunolol, clorhidrato de 1095 Miconazol 1109 Metipranolol, clorhidrato de 1095 Timolol, maleato de 1095 Natamicina 1109 Sulfadiacina plata 1109 Inhibidores de la anhidrasa carbónica 1096 Voriconazol 1110 Brinzolamida, clorhidrato de 1096 Dorzolamida, clorhidrato de 1096 Yodopovidona 1111 Prostaglandinas 1096 Antivirales 1111 Aciclovir 1111 Latanoprost 1096

Valaciclovir 1111 Nitrofurazona 1135 Famciclovir 1111 Sulfadiacina plata 1136 Ganciclovir 1111 Antisépticos 1136 Cidofovir 1111 Clorhexidina 1136 Penciclovir 1111 Lactato de etilo 1138 Idoxuridina 1112 Povidona vodada 1138 Interferón-alfa 1112 Triclosan 1139 Trifluridina 1112 Agentes antifungicos 1140 Queratoconjuntivitis seca 1113 Clotrimazol 1140 Ciclosporina 1113 Enilconazol 1140 Tacrolimus 1114 Ketoconazol 1141 Productos con lágrimas artificiales/Lubricantes oculares 1114 Sulfuro de calcio 1141 Irrigantes oftálmicos 1114 Miconazol 1142 Lágrimas artificiales/lubricantes oculares 1115 Nistatina 1144 Agentes hiperosmóticos para uso tópico 1115 Selenio, sulfuro de 1145 Cloruro de sodio hipertónico 1115 Terbinafina, clorhidrato de 1145 Glucosaminoglicanos polisulfatados 1116 Agentes queratolíticos 1146 Sustancias viscoelásticas 1116 Ácido salicílico 1146 Ácido hialurónico 1116 Azufre, precipitados de 1147 Agentes oftálmicos citotóxicos 1117 Alquitran de hulla 1148 Cisplastino (en esferas) 1117 Productos antiseborreicos 1148 5-fluorouracilo 1117 Fitosfingosina 1149 Mitomicina-C 1117 Inmunomoduladores (para uso tópico) 1149 Simpaticomiméticos 1117 Imiquimod 1149 Cocaina 1117 Tacrolimus 1150 Hidroxianfetamina 1117 Pimecrolimus 1150 Agentes anticolagenasa 1118 Retinoides 1151 Acetilcisteina 1118 Tretinoina 1151 Edetato disódico 1118 Antiparasitarios para uso tópico 1151 Principios para los productos oftálmicos magistrales 1118 Amitraz 1152 Principios generales de la penetración ocular 1120 Crotamiton 1153 Preguntas para reflexionar previo a la elaboración magistral Fipronil con o sin (S)-metopreno 1154 de productos oftálmicos 1121 Imidacloprid 1155 Agentes dermatológicos para uso tópico 1122 Imidacloprid con permetrina 1155 Antipruríticos no corticosteroides 1122 Imidacloprid con moxidectina 1155 Aluminio, acetato de, en solución 1122 Metaflumizona 1156 Difenhidramina, clorhidrato de 1123 (S)-metopreno, combinaciones con 1156 Pramoxina, clorhidrato de 1123 Piriproxifeno y combinaciones con piriproxifeno 1157 Harina de avena coloidal 1124 Permetrina 1158 Fenol/mentol/alcanfor 1125 Piretrinas y combinaciones con piretrinas 1159 Lidocaina 1125 Espinosad 1161 Lidocaína/prilocaína (crema EMLA) 1125 Preparaciones óticas 1162 Agentes antiinflamatorios 1126 Limpiadores/Lavado/Antisépticos/Desinfectantes para Corticosteroides 1126 oido 1162 Hidrocrotisona 1126 Preparaciones antiinflamatorias/glucocorticoides 1163 Triamcinolona, acetonida de 1128 Preparaciones antimicrobianas (antibióticos) 1163 Betametasona 1129 Preparaciones antimicrobianas (antifúngicas) 1164 Isoflupredona, acetato de 1130 Corticosteroides + preparaciones antimicrobianas 1164 Agentes antiinfecciosos 1131 Preparaciones antiparasitarias 1165 Antibacterianos 1131 Dietas terapéuticas en los pequeños animales 1166 Gentamicina, sulfato de 1131 Dietas terapéuticas para caninos 1167 Bacitracina y combinaciones con bacitracina 1132 Dietas con fibra modificada para caninos 1167 Peróxido de benzoilo 1133 Dietas con proteina novel para caninos 1167 Clindamicina 1134 Dietas con alta densidad de nutrientes para caninos 1169 Mupirocina 1134 Dietas reducidas en grasa para caninos 1171

Dietas reducidas en sodio para caninos 1173 Rangos de referencia en pruebas de laboratorio 1199 Dietas reducidas en proteina y fósforo para caninos 1173 Química: caninos, felinos, bovinos y equinos 1199 Dietas reducidas en energía para caninos 1175 Hematología: caninos, felinos, bovinos y equinos 1199 Dietas restringidas en minerales para caninos 1176 Coagulación: caninos, felinos, bovinos y equinos 1200 Dietas para gerontes caninos 1177 Análisis de orina: caninos y felinos 1200 Dietas dentales para caninos 1178 Líquido cefalorraquídeo: caninos y felinos 1200 Otras dietas terapéuticas para caninos 1178 Hurones: macho albino 1201 Dictas terapéuticas para felinos 1179 Conejos: hembra blanca Nueva Zelanda 1201 Dietas con fibra modificada para felinos 1179 Aves: papagayos 1201 Dietas con proteina novel para felinos 1179 Aves: loro africano gris 1201 Dietas con alta densidad de nutrientes para felinos 1180 Hematología: ovinos, caprinos y porcinos 1202 Dietas reducidas en grasa para felinos 1181 Química: ovinos, caprinos y porcinos 1202 Dietas restringidas en minerales para felinos 1182 Números telefónicos/Websites 1203 Dietas reducidas en energía para felinos 1184 Food and Drug Administration Center for Veterinary Dietas reducidas en fósforo y proteínas para felinos 1185 Medicine (FDA-CVM) 1203 Dietas reducidas en sodio para felinos 1185 U.S. Department of Agriculture (USDA) 1203 Dietas para felinos gerontes 1186 U.S. Environmental Protection Agency (EPA) 1203 Otras dietas terapéuticas y para las bolas de pelo Food Animal Residue Avoidance Databank (FARAD) 1203 en felinos 1187 Drug Enforcement Administration (DEA) 1203 Sobredosificación y exposición a toxinas 1188 Centros de toxicología 1203 Clasificación de las drogas según la ARCI UCGFS 1190 Bancos de sangre de animales 1203 Protocolos quimioterápicos para el tratamiento de las Fabricantes/Proveedores farmaceúticos veterinarios 1204 enfermedades neoplásicas en los pequeños animales 1192 Instrucciones para la importación legal de drogas con fines Protocolos para el linfoma canino 1192 compasivos en los Estados Unidos 1207 Prednisona con o sin clorambucilo 1192 Bibliografia 1209 COP (ciclofosfamida + vincristina + prednisona) 1192 Drogas agrupadas por clase terapeútica/indicación Doxorrubicina 1192 principal 1236 Protocolo Madison-Wisconsin (corto) 1193 Drogas del sistema nervioso central 1236 Protocolo VELCAP-S 1193 Estimulantes del SNC/respiratorios 1236 Otros protocolos en caninos 1193 Analgésicos 1236 Protocolo "AC" para sarcomas y carcinomas 1193 Agentes anestésicos 1236 Protocolo adyuvante para sarcomas osteogénicos 1193 Agentes cardiovasculares 1236 Protocolo para mastocitomas 1194 Drogas respiratorias 1237 Protocolos para linfoma felino 1194 Rinon y vías urinarias 1237 Protocolo COPLA 1194 Agentes gastrointestinales 1237 Protocolo COP 1194 Hormonas/reproducción/endocrinología 1237 Protocolo COAP 1194 Protocolos para linfoma en hurones 1194 Drogas antiinfecciosas 1238 Protocolo LSA hurones 1194 Agentes modificadores de la sangre 1238 Tablas de conversión del peso (kg) en área de superficie Modificadores hidroelectrolíticos 1238 corporal (m2) 1194 Antineoplásicos 1239 Tablas de líquidos parenterales 1195 Inmunomoduladores 1232 Abreviaturas usadas en la prescripción 1196 Antidotos 1239 Definiciones de solubilidad 1196 Agentes osteoarticulares 1239 Conversión: pesos, temperatura, líquidos 1196 Agentes dermatológicos (sistémicos) 1239 Miliequivalentes y pesos moleculares 1196 Vitaminas y minerales/nutrientes 1239 Signos vitales normales 1197 Estimulantes musculares colinérgicos 1239 Estro y períodos de gestación en caninos y felinos 1197 Acidificantes sistémicos 1239 Conversión de unidades químicas convencionales a unidades Alcalinizantes sistémicos 1239 SI 1198 Sin clasificar 1239

ACARBOSA

Precose®

ANTIDIABÉTICO ORAL

Consideraciones al recetar

- Agente antihiperglucemiante que reduce la velocidad y la cantidad de glucosa absorbida desde el intestino después de una comida; puede ser útil para leves reducciones de la glucemia en perros o gatos.
- ▶ Contraindicaciones: en animales con bajo peso, hipersensibilidad conocida al fármaco, cetoacidosis diabética, enfermedad intestinal inflamatoria, ulceración colónica, obstrucción intestinal parcial o predisposición a la obstrucción, enfermedad intestinal crónica con trastornos marcados de la digestión o la absorción y cuando la formación excesiva de gas sería perjudicial.
- La diarrea y la flatulencia, dependientes de la dosis, son los efectos adversos más probables.
- ▶ Se debe administrar con el alimento (es preferible inmediatamente antes de la comida).
- ▶ El costo puede ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

Puede ser de utilidad para lograr reducciones leves de la glucemia (dentro del intervalo de 250-350 mg/dl) en perros y gatos con diabetes mellitus no insulinodependiente y como tratamiento adyuvante de la diabetes mellitus dependiente de insulina.

Farmacología/Acciones

La acarbosa inhibe de manera competitiva a la α -amilasa pancreática y a las α -glucosidasas presentes en el intestino delgado. Esto retrasa la digestión de hidratos de carbono complejos y disacáridos para formar glucosa y otros monosacáridos. La absorción de la glucosa tiene lugar en una región más baja del conducto gastrointestinal y es menor que la normal, lo cual reduce los requerimientos de insulina durante la fase hiperglucémica posprandial. La acarbosa no ejerce efectos sobre la lactasa.

Farmacocinética

Los seres humanos tienen absorción intestinal de sólo alrededor del 2% de una dosis oral, mientras que en los perros es de alrededor del 4%. La droga absorbida luego es excretada en los riñones. Casi todo el fármaco restante en el intestino es metabolizado por acción de las bacterias intestinales. Los pacientes con disfunción renal grave alcanzan niveles séricos casi 5 veces superiores a los de los sujetos normales.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La acarbosa está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco, cetoacidosis diabética, enfermedad intestinal inflamatoria, ulceración colónica, obstrucción intestinal parcial o predisposición a la obstrucción, enfermedad intestinal crónica con trastornos marcados de la digestión o la absorción y cuando la formación excesiva de gas sería perjudicial. No está indicada para pacientes con bajo peso corporal (algunos autores afirman que tampoco para pacientes con peso corporal normal) porque puede producir efectos perjudiciales sobre el estado nutricional. Administrar con cautela en pacientes con disfunción renal o hepatopatía grave.

Efectos adversos

Los efectos adversos reportados en gatos comprenden flatulencia, deposiciones blandas y diarrea; se ha informado diarrea y pérdida de peso en perros. Los efectos adversos son más probables con dosis más elevadas.

Si bien la acarbosa sola no provoca hipoglucemia, podría contribuir a causarla porque reduce la velocidad y la cantidad de glucosa absorbida en pacientes que están recibiendo otros agentes hipoglucemiantes (insulina, hipoglucemiantes orales).

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad para la gestación no se ha establecido. Los riesgos potenciales se deben considerar frente a los beneficios en animales gestantes. En pacientes humanos, la FDA categoriza esta droga como clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis agudas pueden causar sólo diarrea y flatulencia y no requieren tratamiento. Si se produjera hipoglucemia aguda secundaria a otros agentes hipoglucemiantes, se deberá administrar glucosa por vía parenteral. Para el tratamiento oral administrar glucosa (no emplear sacarosa).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo acarbosa y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- CARBÓN ACTIVADO. Los adsorbentes intestinales pueden reducir la eficacia de la acarbosa.
- **DIGOXINA.** La acarbosa puede disminuir la concentración sanguínea de la digoxina.
- AGENTES HIPERGLUCEMIANTES (corticosteroides, tiacidas, estrógenos, fenotiacinas, hormonas tiroideas y bloqueadores de los canales de calcio). Pueden negar los efectos de la acarbosa.
- PANCREATINA, LIPASA PANCREÁTICA o AMILASA. Las formulaciones con enzimas exógenas pueden reducir la eficacia de la acaborsa.

Consideraciones de laboratorio

Se ha observado el aumento de la concentración sérica de aminotransferasa en algunas personas que tomaron dosis elevadas durante un período prolongado.

Posologías

CANINOS:

- a) Para perros mal controlados mediante el tratamiento con insulina y dieta, cuando no se puede identificar una causa para tal resultado: comenzar con una dosis total de 12,5-25 mg/perro, por vía oral, con cada comida. Administrar sólo con las comidas. Si la respuesta es inadecuada después de 2 semanas, la dosis se puede incrementar a 50 mg/perro y más tarde a 100 mg/perro (en perros grandes, con peso superior a 25 kg). La diarrea es más probable con las dosis más elevadas (Nelson, 2005).
- b) 12,5-20 mg (dosis total) en la comida (Daminet, 2003).

FELINOS:

- a) 12,5-25 mg (dosis total) con las comidas. Cuando se utiliza la acarbosa con dietas pobres en carbohidratos, puede mejorar el control de la glucemia y reducir la dependencia hacia la insulina (Scherk, 2005c).
- b) 12,5 mg/gato/12 horas con las comidas. Se puede llegar a reducir la dosis de insulina y así disminuir la incidencia de hipoglucemia (Greco, 2002c).
- c) 12,5-20 mg (dosis total) en la comida (Daminet, 2003).

Controles

- Glucemia.
- Efectos adversos (diarrea).

Información al cliente

- Para obtener mejores resultados se debe administrar inmediatamente antes de las comidas.
- Si la diarrea se convierte en un problema, contactar con el veterinario.
- Si bien la acarbosa no causa hipoglucemia, puede contribuir a reducir la glucemia en animales que reciben otros agentes hipoglucemiantes (insulina, hipoglucemiantes orales).
- La presentación del efecto máximo puede demorar hasta 2 semanas.

Química/Sinónimos

Oligosacárido complejo que actúa como agente antihiperglucemiante. Se presenta en polvo blanco a blanquecino, soluble en agua y con pK_a de 5,1.

La acarbosa también se conoce como: Bay-g-5421, Precose®, Asucrose®, Glicobase®, Glucobay®, Glucor®, Glumida® o Prandase®.

Almacenamiento/Estabilidad

No almacenar las tabletas por encima de 25 °C 77 °F; proteger de la humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA VETERINARIA: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS PARA MEDICINA HUMANA: acarbosa en tabletas de 25, 50 y 100 mg; *Precose*® (Bayer); (Rx).

ACEMANANO

INMUNOESTIMULANTE INESPECÍFICO/ANTIVIRAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Inmunoestimulante inespecífico inyectable que ha sido probado para su uso en gatos positivos a los virus de la leucemia felina (ViLeF), de la inmunodeficiencia felina (VIF) o de la peritonitis infecciosa felina (PIF), y en fibrosarcomas inducidos por vacunas (intralesional).
- Su uso es controvertido; existen pocos estudios controlados, si los hay, que apoyen su eficacia en medicina veterinaria.
- ▶ Los efectos adversos incluyen: posibles reacciones de hipersensibilidad; la administración en bolo IV puede causar salivación, debilidad, colapso, taquicardia y taquipnea; la inyección intralesional puede ocasionar dolor prolongado en el sitio de aplicación; la inyección intraperitoneal puede provocar un infiltrado con monocitos sobre las superficies del peritoneo, el hígado y el bazo.
- ▶ Se dispone de productos tópicos; puede reducir el tiempo de cicatrización de las heridas.

Usos/Indicaciones

Las inyecciones de acemanano en veterinaria están aprobadas para su uso en perros y gatos como un adyuvante al tratamiento de base (por ej., cirugía) y al manejo clínico del fibrosarcoma. Ha sido utilizado para el tratamiento de infecciones por ViLeF, VIF y PIF en gatos pero su eficacia clínica no ha sido adecuadamente probada por medio de estudios controlados. Se ha documentado su uso en caballos, pero no hay información específica al respecto.

Farmacología/Acciones

Se piensa que la actividad inmunoestimulante del acemanano es el resultado de la inducción del aumento del FNT- α y de la IL-1. En los sitios de inyección, se ha observado el aumento de la infiltración y acúmulo de linfocitos. En los cultivos tisulares, el acemanano ha suprimido la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana.

Farmacocinética

No se ha encontrado información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los laboratorios no expresan contraindicaciones para su uso; sin embargo, no debe ser empleado en pacientes que hayan demostrado reacciones de hipersensibilidad al producto.

Efectos adversos

A pesar de que el fabricante no expresa efectos adversos específicos asociados con su uso, la hipersensibilidad o la reacción localizada en el sitio de inyección son posibles. La administración por bolo IV puede causar salivación, debilidad, colapso, hipotensión, taquicardia y taquipnea. La inyección intralesional puede causar dolor prolongado en el sitio de aplicación; la vía intraperitoneal (IP) puede causar infiltración monocitaria sobre las superficies del peritoneo, el hígado y el bazo.

Seguridad en reproducción/lactancia

No se ha encontrado información al respecto. El prospecto del producto dice: "Los efectos de este compuesto no han sido estudiados en animales preñados" y también dice "... la naturaleza química del acemanano y la ausencia de toxicidad significativa en varias especies animales sugiere que el compuesto no es teratógeno."

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Dosis únicas intraperitoneales de 50 mg/kg en perros no produjeron signos significativos de toxicidad. El acemanano administrado por vía oral a perros a una dosis de hasta 1,5 g/kg/día durante 90 días no indujo la presentación de efectos significativos.

Interacciones medicamentosas

No se identificó ninguna.

Consideraciones de laboratorio

No se identificó ninguna.

Posologías

■ CANINOS/FELINOS:

Para las indicaciones aprobadas (complemento en el tratamiento y manejo del fibrosarcoma):

a) Previo a su uso, reconstituirlo con 10 ml de diluyente estéril. Pueden requerirse 5-10 minutos para lograr una disolución completa. Agitar bien antes de usar. Emplearlo dentro de las 4 horas posteriores a la rehidratación. Administrar por vía IP e intralesional concurrente, a intervalos semanales, con un mínimo de 6 aplicaciones. La dosis IP recomendada es de 1 mg/kg. La dosis para la vía intralesional es 2 mg inyectada en profundidad dentro de cada masa tumoral. Cuando se usa como preludio a una cirugía, administrar por vía IP e intralesional, de manera concurrente, a intervalos semanales. Continuar hasta que se produzca la demarcación, la necrosis o un agrandamiento tumoral máximo debido a edema e infiltración inmunocelular. Puede ocurrir una rápida necrosis, la cual acompaña a esta respuesta, dentro de las 2-4 semanas de tratamiento. Se recomienda la escisión quirúrgica inmediatamente después de ocurrida la demarcación, necrosis o agrandamiento tumoral máximo. (Información en prospecto de laboratorio: Acemannan Immunostimulant-VPL).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (los más probables son reacciones locales).

Información al cliente

- El uso de este compuesto sólo debe ser recomendado por profesionales veterinarios.
- Los clientes deben ser conscientes de la situación "bajo investigación" en la que se encuentra la administración sistémica de acemanano; es posible la presentación de efectos adversos.

Química

Acemanano es un polímero de carbohidratos complejos que deriva del aloe vera. Es una polimanosa beta -1,4- acetilada de cadena larga polidispersa, con interposición de grupos O-acetil con una relación manosa: acetil de, aproximadamente, 1:1.

Almacenamiento/Estabilidad

El producto para inyección debe ser almacenado a temperaturas inferiores a los 35 °C (95 °F); protegerlo del calor o la luz extremas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA VETERINARIA:

Frasco con 10 mg de acemanano junto con un frasco de 10 ml de diluyente (solución salina estéril) en un kit de 2 frascos (1 de cada uno) u 8 frascos (4 de cada uno): Acemannan Immunostimulant® (VPL); Biológico de venta libre. Aprobado para su uso en perros y gatos. Nota: este es un producto biológico aprobado por la USDA y no por la FDA.

Nota: también hay productos tópicos aprobados para uso veterinario que contienen acemanano incluyendo un cobertor para heridas y un jabón higiénico. El nombre comercial es CarraVet® (VPL).

PRODUCTOS APROBADOS PARA MEDICINA HUMANA:

No se encontraron productos para uso sistémico.

ACEPROMACINA, MALEATO

PromAce®, Aceproject®

SEDANTE/TRANQUILIZANTE FENOTIACÍNICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Efectos analgésicos no significativos.
- Puede ser necesario reducir la dosis en animales debilitados/gerontes, en aquellos con enfermedad cardíaca o hepática, o en aquellos que están medicados con otros agentes.
- ▶ Se administra mediante inyección IV lenta; no inyectar en arterias.
- ▶ Ciertas razas caninas (por ej., razas gigantes, lebreles) pueden ser demasiado sensibles a los efectos.
- Puede causar hipotensión significativa, anormalidades de la frecuencia cardíaca, hipotermia o hipertermia.
- Puede causar protrusión del pene en animales grandes (en especial, caballos).

Usos/Indicaciones

La acepromacina está aprobada para usar en perros, gatos y caballos. Las indicaciones aprobadas para perros y gatos incluyen "...como ayuda para controlar animales intratables, ...aliviar el prurito causado por irritación cutánea; como antiemético para controlar los vómitos asociados con la cinetosis" y como agente preanestésico. La aplicación de la acepromacina como sedante/tranquilizante en el tratamiento de anormalidades del comportamiento canino o felino, en gran medida ha sido sustituida por los nuevos medicamentos, los cuales poseen menos efectos adversos. Su empleo para sedación durante los viajes es controvertido, y muchos ya no recomiendan la farmacoterapia para esta finalidad.

En los caballos la acepromacina está aprobada "...como ayuda para controlar animales indóciles" y junto con anestésicos locales para diversos procedimientos y tratamientos. También se emplea en caballos como agente preanestésico en dosis muy bajas para ayudar a controlar la conducta.

Aunque no fue aprobado para este uso, se la emplea como tranquilizante (véase Posología) en otras especies como porcinos, bovinos, conejos, ovinos y caprinos. La acepromacina también ha demostrado reducir la incidencia de hipertermia maligna inducida por halotano en cerdos susceptibles.

Farmacología/Acciones

La acepromacina es un agente neuroléptico de la familia de las fenotiacinas. Si bien los mecanismos de acción no se han definido en forma completa, las fenotiacinas bloquean los receptores postsinápticos de dopamina en el sistema nervioso central (SNC) y también pueden inhibir la liberación e incrementar el índice de recambio de dopamina. Se considera que deprimen porciones del sistema activador reticular que contribuye en el control de la temperatura corporal, la tasa metabólica basal, la emesis, el tono vasomotor, el equilibrio hormonal y el estado de vigilia. Además, las fenotiacinas producen diversos grados de efectos anticolinérgicos, antihistamínicos, antiespasmódicos y bloqueantes alfa-adrenérgicos.

El principal efecto deseado de la acepromacina en medicina veterinaria es su acción tranquilizante. Ejerce otras acciones farmacológicas como antiemética, antiespasmódica e hipotérmica. Algunos investigadores han informado que la acepromacina posee actividad anticonvulsivante, pero en medicina veterinaria se considera que las fenotiacinas no deberían utilizarse en animales epilépticos ni en aquellos susceptibles a desarrollar convulsiones (por ej., después de una mielografía) porque pueden desencadenarlas.

La acepromacina puede reducir la frecuencia respiratoria, pero los estudios realizados han demostrado que produce poco o ningún efecto con respecto a los niveles de gases, el pH o la saturación de la oxihemoglobina en sangre. Al cabo de 30 minutos de administrar una dosis, el hematócrito exhibe una reducción dependiente de la dosis en caballos y perros. En los caballos, los valores del hematócrito pueden disminuir hasta un 50% con respecto a los previos a la dosis y esto parece deberse a un mayor secuestro esplénico de eritrocitos.

Además de reducir la tensión arterial en perros, la acepromacina incrementa la presión venosa central, causa un efecto bradicárdico de origen vagal y paro sinoatrial transitorio. La bradicardia puede ser anulada por la taquicardia refleja secundaria a reducciones en la tensión arterial. La acepromacina también produce efectos antiarrítmicos. Se ha documentado que la acepromacina inhibe las arritmias inducidas por barbitúricos de acción ultracorta y confiere protección contra las acciones fibrilatorias ventriculares del halotano y la epinefrina. Otras acciones farmacológicas se describen en la sección sobre Efectos adversos.

Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de la acepromacina se estudiaron en el caballo (Ballard y col., 1982). El volumen de distribución es bastante elevado (6,6 L/kg) y la unión a proteínas es superior al 99%. El inicio de la acción es bastante lento, hasta 15 minutos tras la inyección IV, con efecto máximo a los 30-60 minutos. La vida media de eliminación se aproxima a las 3 horas en los caballos.

La acepromacina es metabolizada en el hígado y sus metabolitos conjugados y no conjugados se eliminan en la orina. Los metabolitos pueden hallarse en la orina equina hasta 96 horas después de su administración.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Tras la administración de acepromacina puede ser necesario reducir las dosificaciones de anestésicos generales en los animales. Este fármaco se debe emplear con cautela y en dosis más bajas en animales con disfunción hepática, enfermedad cardíaca o debilitamiento general. Debido a sus efectos hipotensivos, la acepromacina tiene contraindicación relativa en pacientes con hipovolemia o estado de choque. Las fenotiacinas tienen contraindicación relativa en pacientes con tétanos o intoxicación con estricnina debido a los efectos sobre el sistema extrapiramidal.

Las inyecciones intravenosas se deben aplicar en forma lenta. No administrar por vía intraarterial en caballos, ya que puede causar excitación/depresión grave del SNC, convulsiones y muerte. Debido a sus efectos sobre la termorregulación, se debe utilizar con cautela en animales muy jóvenes o debilitados.

La acepromacina no produce efectos analgésicos, por lo cual los animales deben ser tratados con los analgésicos apropiados para controlar el dolor. Los efectos tranquilizantes de la droga pueden ser anulados y esta posibilidad no puede descartarse cuando se la emplea como agente de sujeción. No administrar a caballos de carreras dentro de los 4 días de una jornada de competencia.

Los efectos de la acepromacina pueden exhibir variación individual en perros de acuerdo con la raza. Los perros con mutaciones MDR1 (muchos Collies y Pastores australianos) pueden desarrollar una sedación más prolongada que lo normal. Puede ser prudente reducir la dosis inicial en un 25% para determinar la reacción de un paciente identificado o bajo sospecha de tener esta mutación.

Se debe usar con gran cautela como agente de sujeción en perros agresivos, porque puede aumentar la propensión del animal a los sobresaltos y a reaccionar ante ruidos u otros estímulos sensoriales. Las dosis muy bajas se asociaron con efectos prolongados del fármaco en pacientes gerontes. Los perros de razas gigantes y Greyhound pueden ser extremadamente sensibles al fármaco, mientras que las razas Terrier de alguna manera son resistentes a sus efectos. La atropina puede ser administrada junto con la acepromacina para contribuir a anular sus efectos bradicárdicos.

Además de los aspectos legales de la utilización de acepromacina en el ganado bovino (no está aprobada), este fármaco puede causar regurgitación del contenido ruminal durante la inducción de la anestesia general.

Efectos adversos

El efecto de la acepromacina sobre la tensión arterial (hipotensión) está bien descrito como una consideración importante para el tratamiento. Se considera que este efecto está mediado por mecanismos centrales y por las acciones alfa-adrenérgicas del fármaco. Se describió colapso cardiovascular (secundario a bradicardia e hipotensión) en todas las especies importantes. Los perros pueden ser más sensibles a estos efectos que otros animales.

En machos de animales grandes, la acepromacina puede causar protrusión del pene, un efecto que puede persistir 2 horas en los caballos. Los padrillos deben recibir acepromacina con cautela, porque pueden sufrir lesiones peneanas con la resultante tumefacción y parálisis permanente del músculo retractor del pene. Otros síntomas informados en caballos comprenden excitación, inquietud, sudoración, temblor, taquipnea, taquicardia y, rara vez, convulsiones y posición de decúbito.

El hecho de que cause extensión del pene en caballos y prolapso de la membrana nictitante en caballos y perros, puede hacer que su utilización resulte inadecuada para animales de exposición. También existen consideraciones éticas respecto al uso de tranquilizantes antes de exhibir a un animal o del examen previo a la venta.

En algunas ocasiones la acepromacina causa los síntomas paradójicos de agresividad y estimulación generalizada del SNC. Las inyecciones IM pueden causar dolor local transitorio.

Seguridad en reproducción y lactancia

En los pacientes humanos, la FDA categoriza a las fenotiacinas como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en ani-

males demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En un sistema separado de evaluación de la seguridad de drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó esta droga como clase B. (Segura para empleo si se usa en forma prudente. Los estudios en animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas durante la preñez avanzada.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL₅₀ en el ratón es de 61 mg/kg tras la administración IV y de 257 mg/kg luego de la dosis oral. Los perros que recibieron 20-40 mg/kg durante 6 semanas, en apariencia no presentaron efectos adversos. Los perros que recibieron dosis orales crecientes de hasta 220 mg/kg presentaron signos de edema pulmonar e hiperemia de órganos internos, pero no hubo casos mortales.

Hubo 128 exposiciones al maleato de acepromacina registradas en el ASPCA (Centro de Control de Intoxicación Animal ASPCA) (APCC; www.apcc.aspca.org) durante 2005-2006. En estos casos, 89 fueron perros de los que 37 mostraron signos clínicos, y los restantes 39 casos registrados fueron gatos de los que 12 mostraron signos clínicos. Los hallazgos frecuentes en perros (en orden decreciente de aparición) incluyeron ataxia, letargo, sedación, depresión y decúbito. En los gatos, estos hallazgos (en orden decreciente de aparición) fueron letargo, hipotermia, ataxia, protrusión del tercer párpado y anorexia.

Debido a la toxicidad relativamente baja de la acepromacina, la mayor parte de los casos de sobredosificación pueden manejarse supervisando al animal y tratando los síntomas presentes. Las sobredosis orales masivas deben tratarse mediante evacuación intestinal si es posible. La hipotensión no se debe tratar con epinefrina, sino con fenilefrina o norepinefrina (levarterenol). Las convulsiones se pueden controlar con barbitúricos o diazepam. El doxapram se ha sugerido como antagonista de los efectos depresores de la acepromacina sobre el SNC.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo acepromacina u otros fenotiacínicos, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- ACETAMINOFENO. Posible aumento del riesgo de hipotermia.
- ANTIÁCIDOS. Pueden causar reducción de la absorción gastrointestinal de los fenotiacínicos administrados por vía oral.
- COMBINACIONES DE ANTIDIARREICOS (por ej., caolín/pectina, subsalicilato de bismuto). Pueden causar reducción de la absorción gastrointestinal de los fenotiacínicos administrados por vía oral.
- DEPRESORES DEL SNC (por ej., barbitúricos, narcóticos, anestésicos, etc.). Pueden causar depresión aditiva del SNC si se emplean con acepromacina.
- EPINEFRINA. Las fenotiacinas bloquean los receptores alfa-adrenérgicos; el uso concomitante de epinefrina puede conducir a una actividad β sin oposición, que provoca vasodilatación y aumento de la frecuencia cardíaca.
- OPIOIDES. Pueden favorecer los efectos hipotensores de la acepromacina; cuya dosis suele ser reducida cuando se la usa junto con un opioide.
- ORGANOFOSFORADOS. La acepromacina no puede ser administrada dentro del mes de la desparasitación con estos agentes, ya que sus efectos pueden ser potenciados.

- FENITOÍNA. Su metabolismo puede disminuir si se da junto con acepromacina.
- PROCAÍNA. Su actividad puede verse favorecida por las fenotia-
- PROPRANOLOL. Aumentan los niveles sanguíneos de ambas drogas si el propranolol es administrado junto con acepromacina.
- QUINIDINA. Con las fenotiacinas, puede causar una depresión aditiva sobre el corazón.

Posologías

Nota: muchos clínicos consideran que la dosis de 0,5-2,2 mg/kg recomendada para perros y gatos por el fabricante es 10 veces superior a la necesaria para la mayor parte de las indicaciones. La administración de las dosis IV debe ser lenta; permitir que transcurran 15 minutos, como mínimo, para el inicio de la acción.

CANINOS:

- a) Premedicación: 0,03-0,05 mg/kg IM o 1-3 mg/kg por vía bucal no menos de 1 hora antes de la cirugía (no tan confiable) (Hall y Clarke, 1983).
- b) Sujeción/sedación: 0,025-0,2 mg/kg IV; dosis máxima 3 mg o 0,1-0,25 mg/kg IM. Preanestesia: 0,1-0,2 mg/kg IV o IM; dosis máxima 3 mg; 0,05-1mg/kg IV, IM o SC (Morgan, 1988).
- c) Para reducir la ansiedad en el paciente con dolor (no sustituye a la analgesia): 0,05 mg/kg IV, IM o SC; no exceder una dosis total de 1mg (Carroll, 1999).
- d) 0,55-2,2 mg/kg bucal o 0,55-1,1 mg/kg IV, IM o SC (prospecto del envase, PromAce®, Fort Dodge).
- e) Como premedicación con morfina: acepromacina 0,05 mg/kg IM; morfina 0,5 mg/kg IM (Pablo, 2003b).

- a) Sujeción/sedación: 0,05-0,1 mg/kg IV; dosis máxima 1 mg (Morgan, 1988).
- b) Para reducir la ansiedad en el paciente con dolor (no sustituye a la analgesia): 0,05 mg/kg IV, IM o SC; no exceder una dosis total de 1 mg (Carroll, 1999).
- c) 1,1-2,2 mg/kg bucal, IV, IM o SC (prospecto del envase, PromAce®, Fort Dodge).
- d) 0,11 mg/kg con atropina (0,045-0,067 mg/kg) 15-20 minutos antes de la ketamina (22 mg/kg IM) (Booth, 1988a).

- a) Como tranquilizante: 0,25-0,75 mg/kg IM o SC. Se ha empleado de manera segura en hembras preñadas; utilizar con cautela en animales deshidratados (Finkler, 1999).
- b) 0,1-0,25mg/kg IM o SC; puede causar hipotensión/hipotermia (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: como tranquilizante: 1 mg/kg IM, el efecto debe comenzar en 10 minutos y mantenerse 1-2 horas (Booth,
- b) Conejos: como premedicación: 0,1-0,5 mg/kg SC; 0,25-2 mg/kg IV, IM, SC 15 minutos antes de la inducción. No produce analgesia; puede causar hipotensión/hipotermia (Ivey y Morrisey, 2000).
- c) Ratones, ratas, hámsteres, cobayos, chinchillas: 0,5 mg/kg IM. No usar en gerbos (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

a) Sedación: 0,01-0,02 mg/kg IV o 0,03-0,1 mg/kg IM (Booth, 1988a).

- b) 0,05-0,1 mg/kg IV, IM o SC (Howard, 1986).
 - c) Sedación 1 hora antes de la anestesia local: 0,1 mg/kg IM (Hall y Clarke, 1983).

■ EQUINOS: (Nota: ARCI UCGFS fármaco clase 3)

- a) Sedación leve: 0,01-0,05 mg/kg IV o IM. Inicio de la acción alrededor de 15 minutos después de la inyección IV y 30 minutos después de la IM (Taylor, 1999).
- b) 0,044-0,088 mg/kg (2-4 mg/100 lb de peso corporal) IV, IM o SC (prospecto del envase, *PromAce*® Fort Dodge).
- c) 0,02-0,05 mg/kg IM o IV como preanestésico (Booth, 1988a).
- d) Neuroleptoanalgesia: 0,02 mg/kg con buprenorfina (0,004 mg/kg IV) o xilacina (0,6 mg/kg IV) (Thurmon y Benson, 1987).
- e) Para el tratamiento adyuvante de la laminitis (fase del desarrollo): 0,066-0,1 mg/kg 4 a 6 veces por día (Brumbaugh, Lopez y col., 1999).

PORCINOS:

- a) 0,1-0,2 mg/kg IV, IM o SC (Howard, 1986).
- b) 0,03-0,1mg/kg (Hall y Clarke, 1983).
- c) Para inmovilización durante períodos breves: acepromacina 0,5 mg/kg IM seguidos a los 30 minutos por ketamina 15 mg/kg IM. La atropina (0,044 mg/kg IM) reduce la salivación y las secreciones bronquiales (Lumb y Jones, 1984).

OVINOSY CAPRINOS:

a) 0,05-0,1 mg/kg IM (Hall y Clarke, 1983).

Controles

- Frecuencia y ritmo cardíacos, tensión arterial, si está indicado y es posible valorarlos.
- Grado de tranquilización.
- Controlar a los machos equinos para comprobar que el pene se retrae y no está lesionado.
- Temperatura corporal (en especial con temperatura ambiente muy elevada o muy baja).

Información al cliente

- La orina puede adoptar una coloración rosada o pardo rojiza; este cambio no es anormal.
- La acepromacina está aprobada para usar en perros, gatos y caballos no destinados al consumo.

Ouímica/Sinónimos

El maleato de acepromacina (antes conocido como acetilpromacina) es un derivado de las fenotiacinas que se presenta como un polvo de sabor amargo, inodoro y de color amarillo. Un gramo se disuelve en 27 ml de agua, 13 ml de alcohol y 3 ml de cloroformo.

También puede ser conocido como: acetilpromacina maleato, "ACE", ACP, Aceproject®, Aceprotabs®, PromAce®, Plegicil®, Notensil® y Atravet®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar protegida de la luz. Las tabletas se deben almacenar en recipientes herméticos. La acepromacina inyectable no se debe congelar.

Si bien los estudios controlados realizados no han documentado la compatibilidad de estas combinaciones, la acepromacina se ha mezclado con atropina, buprenorfina, hidrato de cloral, ketamina, meperidina, oximorfona y xilacina. Se comunicó que el glicopirrolato y el diazepam no tienen compatibilidad física con las fenotiacinas. Sin embargo, se ha demostrado que el glicopirrolato es compatible con el clorhidrato de promacina para inyección.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA VETERINARIA:

Maleato de acepromacina inyectable, 10 mg/ml, en frascos ampolla de 50 ml; *Aceproject*® (Butler), *PromAce*® (Fort Dodge); genérico (Rx). Formas aprobadas disponibles para usar en perros, gatos y caballos no destinados al consumo.

Maleato de acepromacina en tabletas de 5, 10 y 25 mg, en frascos con 100 y 500 tabletas; *PromAce*®, (Fort Dodge); *Aceprotabs*® (Butler) genérico; (Rx). Formas aprobadas disponibles para usar en perros, gatos y caballos no destinados al consumo.

Cuando se usa extrarrótulo en animales destinados al consumo, se recomienda usarlo con períodos de retiro empleados en Canadá: para carne: 7 días; para leche: 48 horas. Contactar con FARAD (véase Apéndice) para más pautas.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha clasificado a esta droga como "clase 3". Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS PARA MEDICINA HUMANA: Ninguno.

ACETAMINOFENO

Tylenol®, APAP, Paracetamol

ANALGÉSICO, ANTIPIRÉTICO ORAL

Consideraciones al recetar

- Contraindicado para gatos en todas las dosificaciones; los hurones pueden ser tan sensibles a la droga como los felinos.
- No es demasiado tóxico para perros, roedores o conejos en las dosis recomendadas.
- A menudo es utilizado en formulaciones combinado con codeína; véase la monografía de Codeína para más información.

Usos/Indicaciones

El acetaminofeno es utilizado, en ocasiones, como analgésico oral en los perros. En cuadros de dolor más grave, puede ser empleado en combinación con fosfato de codeína oral. Véase la monografía de Codeína para más información sobre el uso de la combinación acetaminofeno/codeína.

Farmacología/Acciones

El acetaminofeno produce efectos analgésicos y antipiréticos por medio de una inhibición débil, reversible e inespecífica de la isoforma de la ciclooxigenasa. A diferencia de la aspirina, no posee actividad antiinflamatoria significativa ni tampoco inhibe la función plaquetaria.

Farmacocinética

No se halló información farmacocinética específica en animales domésticos. En pacientes humanos, el acetaminofeno tiene absorción intestinal rápida y casi completa, y distribución amplia en la mayor parte de los tejidos. Alrededor del 25% se une a proteínas plasmáticas. El metabolismo parece ser dependiente de la dosis (saturable) en los perros.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El acetaminofeno está contraindicado en gatos en todas las dosis, ya que puede causar metahemoglobinemia grave, hematuria e ictericia. Al parecer, los gatos no tienen capacidad significativa de glucuronidación del acetaminofeno, lo cual conduce a la formación de metabolitos tóxicos con la consecuente toxicidad. El acetaminofeno no debe ser utilizado en hurones ya que éstos pueden ser sensibles al igual que los gatos. Por el momento, esta droga no debe ser utilizada en el falangérido del azúcar (petauro del azúcar) ni en los erizos ya que no se ha determinado su seguridad.

Los perros tampoco metabolizan el fármaco de manera tan eficaz como los seres humanos, por lo cual se lo debe emplear con cautela en esta especie. En general, no se recomienda usar acetaminofeno en perros durante el período posoperatorio inmediato (primeras 24 horas) debido al mayor riesgo de hepatotoxicidad.

Efectos adversos

Como el acetaminofeno no se emplea en forma sistemática en medicina veterinaria, la experiencia acerca de su perfil de efectos adversos es limitada. En las dosis sugeridas en perros, existe cierto riesgo de efectos renales, hepáticos, gastrointestinales y hematológicos.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad reproductiva absoluta no se ha establecido, pero este fármaco parece ser relativamente seguro para usar en forma ocasional durante la gestación (ningún problema documentado en personas). No se dispone de datos en animales. En pacientes humanos, la FDA categoriza al acetaminofeno como droga de clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.) En un sistema separado de evaluación de la seguridad de drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se clasificó a esta droga como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estos medicamentos deben ser empleados con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a su amenaza.)

El acetaminofeno se excreta en leche en bajas concentraciones, con proporciones leche:plasma establecidas de 0,91 a 1,42 a la 1 y 12 horas, respectivamente. En bebés lactantes no se comunicaron efectos adversos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a la toxicidad potencialmente grave asociada con el acetaminofeno, se recomienda consultar con un centro de toxicología (véase Apéndice). En casos de sobredosis en perros o gatos, se debe proceder a las técnicas convencionales de evacuación intestinal y medidas de sostén, cuando sea posible. Puede ser necesario iniciar el tratamiento con acetilcisteína (para más información véase la monografía sobre Acetilcisteína).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo acetaminofeno, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- OTROS ANALGÉSICOS. El uso crónico de éstos junto con acetaminofeno puede conducir a patologías renales.
- BARBITÚRICOS. Aumentan la conversión de acetaminofeno a metabolitos hepatotóxicos; aumento potencial del riesgo de hepatotoxicidad.

- DOXORRUBICINA. Esta droga puede deplecionar el glutatión hepático y, de esta manera, aumentar la toxicidad hepática.
- HALOTANO. El acetaminofeno no se recomienda para la analgesia posoperatoria en animales que recibieron anestesia con halotano.
- ISONIAZIDA. Posible aumento del riesgo de toxicidad.
- FENOTIACINAS. Posible aumento del riesgo de hipotermia.
- WARFARINA. A pesar de que el acetaminofeno es relativamente seguro de usar, grandes dosis pueden potenciar efectos anticoagulantes.

Consideraciones de laboratorio

■ Puede producir resultados falsos positivos con los niveles urinarios de ácido 5-hidroxi-indolacético.

Posologías

Nota: para dosificar la combinación acetaminofeno/codeína, dirigirse a la monografía de Codeína.

CANINOS:

Como analgésico:

- a) 15 mg/kg/8 horas bucal (Dodman, 1992); (McLaughlin,
- b) 10 mg/kg/12 horas bucal (Kelly, 1995).
- c) En el tratamiento de la mielopatía degenerativa (en el Ovejero alemán): 5 mg/kg bucal (no exceder los 20 mg/kg/día) (Clemmons, 1991).
- CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Como analgésico:

- a) Usando el Tylenol® para niños: 1-2 mg/ml en agua. Eficaz en el control de la nocicepción leve (Huerkamp, 1995).
- b) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos y chinchillas: 1-2 mg/ml en agua (Adamcak y Otten, 2000).

Controles

■ Cuando se emplea en las dosis recomendadas para el control del dolor en perros de otro modo sanos, se requiere poca supervisión. Sin embargo, cuando se emplea como tratamiento crónico, la supervisión ocasional de los parámetros hepáticos. renales y hematológicos puede ser necesaria, en especial si se producen síntomas.

Información al cliente

■ Seguir las instrucciones con cuidado; no exceder la dosificación ni incrementar la frecuencia de las dosis. Nunca administrar a gatos ni hurones. Mantener fuera del alcance de los niños.

Química/Sinónimos

El acetaminofeno (también se conoce como paracetamol) es un analgésico no opiáceo sintético que se presenta como polvo blanco cristalino con sabor ligeramente amargo. Es soluble en agua hirviendo y libremente soluble en alcohol. En el Reino Unido, se lo conoce como paracetamol.

El acetaminofeno también se conoce como: paracetamol o MAPAP o APAP; se encuentran disponibles muchas denominaciones comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos de acetaminofeno se deben almacenar a temperaturas inferiores a 40 °C. No congelar la solución o la suspensión

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha clasificado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase el Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Existen numerosos productos comerciales y genéricos. La marca más conocida es *Tylenol*®. El acetaminofeno se expende en tabletas de 325, 500 y 650 mg; tabletas masticables de 80 mg; tabletas de liberación prolongada de 650 mg; tabletas con cobertura de 160, 500 y 650 mg; cápsulas en gel de 500 mg; cápsulas de 325 y 500 mg; cápsulas para espolvorear de 80 y 160 mg; gotas de 80 mg/0,8ml; elixires de 80 mg/2,5 ml, 80 mg/5 ml, 120 mg/5 ml, 160 mg/5 ml; soluciones y suspensiones orales de 160 mg/5 ml, 500 mg/15ml y 100 mg/ml; supositorios de 80, 120, 125, 300, 325 y 650 mg. También se expenden combinaciones con otros analgésicos (aspirina, fosfato de codeína, oxicodona o propoxifeno).

ACETAZOLAMIDA ACETAZOLAMIDA SÓDICA

Diamox®, Dazamide®

DIURÉTICO INHIBIDOR DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA; AGENTE ANTIGLAUCOMATOSO

Consideraciones al recetar

- ▶ Se emplea en especial para la alcalosis metabólica o el glaucoma en los pequeños animales; para la parálisis periódica hiperpotasémica en caballos.
- Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática, renal, pulmonar o adrenocortical significativas, hiponatremia, hipopotasemia, acidosis hiperclorémica o desequilibrio electrolítico.
- Administrar las dosis orales con el alimento si hay malestar gastrointestinal.
- Ante uso crónico o en altas dosis, controlar el estado electrolítico y ácido-base.
- Controlar mediante tonometría cuando se emplea para el glaucoma.

Usos/Indicaciones

La acetazolamida se emplea en medicina veterinaria en especial en el tratamiento del glaucoma debido a sus efectos sobre la producción de humor acuoso. También se emplea debido a su acción diurética y en el tratamiento de la alcalosis metabólica. Puede ser útil como tratamiento adyuvante en la siringomielia en perros. El uso de acetazolamida en los pequeños animales es complicado debido a la relativa alta frecuencia de presentación de efectos adversos.

En los caballos, la acetazolamida se usa como tratamiento adyuvante para la parálisis periódica hiperpotasémica.

En pacientes humanos se la ha usado como tratamiento adyuvante de la epilepsia y para la enfermedad aguda de las alturas.

Farmacología/Acciones

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan mediante la inhibición no competitiva y reversible de la enzima anhidrasa carbónica. Esto reduce la formación de iones de hidrógeno y bicarbonato a partir del dióxido de carbono y disminuye la disponibilidad de estos iones para procesos de transporte activo en las secreciones corporales.

Los efectos farmacológicos de los inhibidores de la anhidrasa carbónica comprenden menor formación de humor acuoso, lo cual reduce la presión intraocular; aumento de la secreción tubular renal de sodio y potasio y, en mayor medida, de bicarbonato, lo cual conduce a aumento de la alcalinidad y el volumen urinarios; actividad anticonvulsiva, que es independiente de sus efectos diuréticos (el mecanismo no se ha definido, pero podría deberse a sus efectos sobre la anhidrasa carbónica o acidosis metabólica).

Farmacocinética

No se estudió en animales domésticos. Un informe (Roberts, 1985) indica que la acción comienza 30 minutos después de una dosis de 22 mg/kg; los efectos máximos tienen lugar al cabo de 2-4 horas; la acción persiste 4-6 horas en animales pequeños.

En seres humanos, el fármaco tiene buena absorción tras la administración oral y alcanza niveles máximos en el plazo de 1-3 horas. Se distribuye en todo el cuerpo alcanzando niveles más elevados en riñones, plasma y eritrocitos. La acetazolamida fue detectada en la leche de perras lactantes y atraviesa la placenta (en cantidades desconocidas). En el plazo de 24 horas de su administración, un promedio del 90% del fármaco se excreta sin modificaciones en la orina mediante procesos de secreción tubular y reabsorción pasiva.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática significativa (pueden desencadenar coma hepático), insuficiencia renal o adrenocortical, hiponatremia, hipopotasemia, acidosis hiperclorémica o desequilibrio electrolítico. Estos agentes no se deben emplear en pacientes con obstrucción pulmonar grave que no pueden incrementar la ventilación alveolar o en aquellos con hipersensibilidad a estos fármacos. La utilización prolongada de inhibidores de la anhidrasa carbónica está contraindicada en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no congestivo crónico, porque puede conducir al cierre del ángulo y enmascarar la afección al reducir la presión intraocular.

La acetazolamida se debe emplear con cautela en pacientes con acidosis respiratoria grave o con anormalidades hematológicas preexistentes. Puede haber sensibilidad cruzada entre acetazolamida y sulfamidas antibacterianas.

Efectos adversos

Los efectos adversos potenciales comprenden alteraciones digestivas, anormalidades del sistema nervioso central (SNC) (sedación, depresión, debilidad, excitación, etc.), hematológicos (depresión de la médula ósea), renales (cristaluria, disuria, cólico renal, poliuria), hipopotasemia, hiperglucemia, hiponatremia, hiperuricemia, insuficiencia hepática, efectos dermatológicos (erupción, etc.) y reacciones de hipersensibilidad.

A la dosis utilizada para la parálisis periódica hiperpotasémica en los caballos, los efectos adversos son registrados con muy poca frecuencia.

Seguridad en reproducción y lactancia

La acetazolamida ha sido incriminada en anormalidades fetales de ratones y ratas tratados con dosis elevadas (10 veces la usual), y la fetotoxicidad fue comunicada en mujeres embarazadas. En pacientes humanos, la FDA clasifica a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se ha encontrado información concerniente a sobredosificación de este fármaco. Ante una sobredosis aguda se sugiere controlar: electrólitos séricos, gases en sangre, volemia y estado del SNC. El tratamiento es sintomático y de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo acetazolamida, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- ORINAS ALCALINAS. Como la acetazolamida alcaliniza la orina, puede afectar la tasa de excreción de numerosas medicaciones (por ej., se observa disminución de la excreción urinaria de quinidina, procainamida y antidepresivos tricíclicos; por otro lado, se ve aumento de la excreción urinaria de salicilatos y fenobarbital).
- ASPIRINA (y otros salicilatos). Aumento del riesgo de acúmulo y toxicidad por acetazolamida; aumento del riesgo de acidosis metabólica.
- **DIGOXINA**. Como la acetazolamida puede causar hipopotasemia, hay aumento del riesgo de toxicidad.
- INSULINA. Rara vez, los inhibidores de la anhidrasa carbónica interfieren con sus efectos hipoglucemiantes.
- COMPUESTOS DE METENAMINA. La acetazolamida puede negar los efectos de la metenamina en la orina.
- DROGAS QUE AFECTAN LOS NIVELES DE POTASIO (corticosteroides, anfotericina B, corticotrofina u otros diuréticos). El uso concomitante puede exacerbar la depleción de potasio.
- PRIMIDONA. Disminuye la concentración de primidona.

Consideraciones de laboratorio

- Debido a su acción alcalinizante de la orina, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden inducir resultados falsos positivos en las determinaciones de proteinuria que utilizan el reactivo azul de bromofenol (Albustix®, Albutest®, Labstix®), ácido sulfosalicílico (Bumintest®, Exton's Test Reagent), prueba del anillo con ácido nítrico o métodos térmicos y con ácido acético.
- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden reducir la captación de yodo por la glándula tiroides en pacientes hipertiroideos o eutiroideos.

Posologías

Instrucciones para la reconstitución de la preparación inyectable: reconstituir un frasco ampolla de 500 mg con no menos de 5 ml de agua estéril para inyección; usar dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución.

■ CANINOS:

Para tratamiento adyuvante de la alcalosis metabólica:

- a) 10 mg/kg, 4 veces al día (puede agravar la contracción de volumen y la hipopotasemia) (Hardy y Robinson, 1986).
 Para tratamiento adyuvante del glaucoma:
- a) 10-25 mg/kg divididos 2-3 veces por día (Brooks, 2002a).
- b) 50-75 mg/kg bucal, 2-3 veces por día (Bedford, 2003).
- c) 50 mg/kg IV, 1 vez; 7 mg/kg/8 horas bucal (Vestre, 1985). Para tratamiento adyuvante de hidrocefalia en pediatría:
- a) 0,1 mg/kg, bucal, cada 8 horas (Coates, 2002).

FELINOS:

Para tratamiento adyuvante del glaucoma:

- a) 50 mg/kg IV, 1 vez; 7 mg/kg/8 horas bucal (Vestre, 1985).
- EQUINOS: (Nota: fármaco clase 4 ARCI UCGFS)

Para el tratamiento adyuvante de la parálisis periódica hiperpotasémica:

- a) 2,2-4,4 mg/kg, oral, 2 veces al día (Schott II, 2004)
- b) 0,5-2,2 mg/kg, oral, 2 veces al día (Mayhew, 2005a)
- c) 3 mg/kg, oral (no especificado el intervalo de dosificación) (Harris y Mayhew, 1998)

RUMIANTES:

a) 6-8 mg/kg IV, IM o SC (Howard, 1986).

PORCINOS:

a) 6-8 mg/kg IV, IM o SC (Howard, 1986).

Controles

- Presión intraocular/tonometría (si se emplea para glaucoma).
- Gases en sangre si se emplea para alcalosis.
- Electrólitos séricos.
- Hemograma basal con recuento diferencial y repeticiones periódicas durante el tratamiento crónico.
- Otros efectos adversos.

Información al cliente

- Cuando la administración de la preparación oral produce malestar gastrointestinal, se debe dar con el alimento.
- Notificar al veterinario todo episodio de sangrado o formación anormal de hematomas o si el animal desarrolla temblores o una erupción.

Química/Sinónimos

Este inhibidor de la anhidrasa carbónica es un polvo blanco a blanco amarillento, inodoro y cristalino con p K_a de 7,4 y 9,1. Es muy levemente soluble en agua y escasamente soluble en agua caliente (90-100 °C) y en alcohol. La acetazolamida sódica es un sólido liofilizado blanco, libremente soluble en agua. La preparación inyectable tiene un pH de 9,2 después de la reconstitución con agua estéril.

La acetazolamida también se conoce como: acetazolam, acetazolamidum o acetazolamida sódica; se encuentran disponibles muchas denominaciones comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos de acetazolamida se deben almacenar a temperatura ambiente.

Para preparar la solución parenteral: reconstituir con un mínimo de 5 ml de agua estéril para inyección. Después de la reconstitución, la preparación inyectable se mantiene estable durante 1 semana en refrigerador, pero como no contiene conservantes, se debe utilizar dentro de las 24 horas.

La acetazolamida sódica inyectable tiene **compatibilidad** física con todas las soluciones IV de uso común y con clorhidrato de cimetidina inyectable.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha clasificado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase el Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Acetazolamida, tabletas de 125 y 250 mg; genérico; (Rx).

Acetazolamida, cápsulas de liberación prolongada, 500 mg; Diamox Sequels® (Barr); (Rx).

Acetazolamida inyectable: frasco ampolla de 500 mg; Diamox® (Wyeth-Ayerst); (Rx).

Acetazolamida en polvo para inyección (liofilizado), 500 mg para reconstitución; genérico; (Rx).

ACETILCISTEÍNA

N-acetilcisteína, Mucomyst®, NAC

ANTÍDOTO; MUCOLÍTICO

Consideraciones al recetar

- Utilizado, principalmente, para el tratamiento de la intoxicación con acetaminofeno o con fenol y por sus efectos mucolíticos; fue usado anecdóticamente para el tratamiento de la mielopatía degenerativa.
- ▶ También para uso oftálmico tópico (véase la sección Medicamentos tópicos para Oftalmología, en el Apéndice).
- Su aplicación directa en el árbol pulmonar ha causado hipersensibilidad y broncoespasmo.
- Se debe administrar mediante sonda gástrica o duodenal para el tratamiento de la intoxicación con acetaminofeno en animales.

Usos/Indicaciones

La acetilcisteína se emplea en medicina veterinaria tanto como agente mucolítico en el árbol pulmonar como para el tratamiento de la intoxicación con acetaminofeno o fenol en los pequeños animales. Ha sido utilizado en forma anecdótica, junto con el ácido aminocaproico, para el tratamiento de la mielopatía degenerativa en los perros.

Después de instilarla en las bolsas guturales de caballos con papera equina, se ha empleado para contribuir a la disolución de condroides y así evitar la extracción quirúrgica. La acetilcisteína también se ha usado en enemas en potrillos neonatales para disolver el meconio refractario a los enemas repetidos.

Farmacología/Acciones

Cuando se administra en el árbol pulmonar, la acetilcisteína reduce la viscosidad de las secreciones purulentas y no purulentas y acelera la eliminación de estas secreciones mediante la tos, la aspiración o el drenaje postural. Se considera que el grupo sulfhidrilo libre del fármaco reduce los enlaces de disulfuro en las mucoproteínas. Este efecto es más pronunciado en un pH de 7 a 9. El fármaco no produce efecto sobre el tejido vivo o la fibrina.

La acetilcisteína también puede reducir la extensión de la lesión hepática o de la metahemoglobinemia tras la ingestión de acetaminofenol, al proveer un sustrato alternativo para la conjugación con el metabolito reactivo del acetaminofeno, lo cual mantiene o restaura los niveles de glutatión.

Farmacocinética

La acetilcisteína administrada por vía oral se absorbe desde el conducto gastrointestinal. Cuando se la administra mediante nebulización o por vía intratraqueal en los pulmones, la mayor parte de la droga participa en la reacción sulfhidrilo-disulfuro y el resto se ab-

sorbe. El fármaco absorbido se convierte en cisteína mediante desacetilación hepática y después de esto continúa su metabolización.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La aplicación pulmonar de acetilcisteína está contraindicada en animales hipersensibles a la droga. No existen contraindicaciones a su utilización como antídoto.

Como la aplicación pulmonar de acetilcisteína puede causar broncoespasmo en algunos pacientes, los animales con enfermedades broncoespásticas deben mantenerse bajo control estricto mientras reciben este medicamento.

Efectos adversos

La acetilcisteína administrada por vía oral para el tratamiento de la intoxicación con acetaminofeno puede causar efectos digestivos (náuseas, vómitos) y, rara vez, urticaria. Como el sabor de la solución es muy desagradable, se la administra con agentes saborizantes (por ej., colas, zumos). Como la administración oral de estos fármacos puede ser muy difícil en animales, puede ser necesario el empleo de sondas gástricas o duodenales.

Rara vez se informaron casos de hipersensibilidad a la acetilcisteína administrada en el árbol pulmonar. También se informaron reacciones como sensación de opresión torácica, broncoconstricción e irritación bronquial o traqueal, pero estos efectos también son raros.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los estudios de reproducción realizados en conejos y ratas no hallaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos ni embriotóxicos con dosis hasta 17 veces superiores a las normales. En pacientes humanos, la FDA clasifica a esta droga como clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

No se sabe si la acetilcisteína ingresa en la leche. Administrar con prudencia en madres lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} de acetilcisteína en perros es de 1 g/kg (bucal) y de 700 mg/kg por vía IV. Se considera que la acetilcisteína es bastante inocua (con la excepción de los efectos adversos mencionados con anterioridad) en la mayor parte de las situaciones de sobredosificación.

Interacciones medicamentosas

■ CARBÓN ACTIVADO. El uso del carbón activado como adsorbente intestinal del acetaminofeno es controvertido, ya que esta sustancia puede también adsorber acetilcisteína. Debido a que los gatos pueden desarrollar metahemoglobinemia con mucha rapidez después de la ingestión de acetaminofeno, no demorar el tratamiento con acetilcisteína y es preferible dar la primera dosis por vía intravenosa. Si se usa la solución (no aprobada para uso inyectable), se prefiere emplear un filtro de 0,2 micrones incluido en la guía de administración.

Posologías

E CANINOS:

Para la intoxicación con acetaminofeno:

 a) Es necesario esperar entre 2 y 3 horas entre la administración de carbón activado y de acetilcisteína oral. Administrar a esta última inicialmente con una dosis de ataque de 140 mg/kg (diluida en dextrosa al 5% o en agua estéril) seguida por 70 mg/kg, oral, 4 veces por día (cada 6 horas), 7 aplicaciones. Con la ingestión de grandes cantidades, algunos autores sugieren usar 280 mg/kg como dosis de ataque y continuar el tratamiento con 12-17 aplicaciones. También se puede administrar por vía IV, diluyéndola al 5% y administrándola lentamente, en un lapso de 15-20 minutos. Otro tratamiento puede incluir líquidos, sangre y Oxyglobin® por vía IV, ácido ascórbico y SAMe (Wismer, 2006a).

- b) 150 mg/kg, oral o IV, como dosis inicial, seguida por 50 mg/kg/4 horas, 17 aplicaciones adicionales (Bailey, 1986a).
- Dosis de ataque de 140 mg/kg, oral; luego, 70 mg/kg, oral cada 6 horas, 7 aplicaciones (Grauer y Hjelle, 1988a).

Para la intoxicación con fenol:

a) 140 mg/kg, oral o IV, como dosis inicial; luego, 50 mg/kg/4 horas, durante 3 días. Puede ser parcialmente efectiva para reducir el daño hepático y renal. La metahemoglobinemia resultante debe ser tratada con ácido ascórbico o azul de metileno (Dorman y Dye, 2005).

Para uso respiratorio:

a) 50 ml/hora, durante 30-60 minutos, cada 12 horas, por nebulización (Kirk, 1986).

Para la mielopatía degenerativa:

a) 25 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 2 semanas y luego cada 8 horas día por medio. La solución al 20% debe ser diluida al 5% con caldo de pollo o un diluyente apto. Usada junto con ácido aminocaproico (500 mg por perro, oral, cada 8 horas por tiempo indefinido). Otros tratamientos pueden incluir prednisona (0,25-0,5 mg/kg, oral, por día, durante 10 días y luego seguir día por medio), vitamina C (1000 mg, oral, cada 12 horas) y vitamina E (1000 UI, oral, cada 12 horas). Nota: no se ha mostrado en ensayos publicados que algún tratamiento sea efectivo (Shell, 2003a).

FELINOS:

Para la intoxicación con acetaminofeno:

- a) Es necesario esperar entre 2 y 3 horas entre la administración de carbón activado y de acetilcisteína oral. Administrar a esta última inicialmente con una dosis de ataque de 140 mg/kg (diluida en dextrosa al 5% o en agua estéril) seguida por 70 mg/kg, oral, 4 veces por día (cada 6 horas), 7 aplicaciones. Con la ingestión de grandes cantidades, algunos autores sugieren usar 280 mg/kg como dosis de ataque y continuar el tratamiento con 12-17 aplicaciones. También se puede administrar por vía IV, diluyéndola al 5% y administrándola lentamente, en un lapso de 15-20 minutos. Otro tratamiento puede incluir líquidos, sangre y Oxyglobin® por vía IV, ácido ascórbico y SAMe (Wismer, 2006a).
- b) 150 mg/kg, or. IV, como dosis inicial, seguida por 50 mg/kg/4 horas, 17 aplicaciones adicionales (Bailey, 1986a).

Para la intoxicación con fenol:

a) 140 mg/kg, oral o IV, como dosis inicial; luego, 50 mg/kg/4 horas, durante 3 días. Puede ser parcialmente efectiva para reducir el daño hepático y renal. La metahemoglobinemia resultante debe ser tratada con ácido ascórbico o azul de metileno (Dorman y Dye, 2005).

Para uso respiratorio:

 a) 50 ml/hora, durante 30-60 minutos, cada 12 horas, por nebulización (Kirk, 1986). Como tratamiento adyuvante en la lipidosis hepática (ver también Carnitina):

a) Identificar la causa subyacente de la anorexia y proveer una dieta felina cargada con proteínas, administrar acetilcisteína 140 mg/kg IV en 20 minutos y luego 70 mg/kg IV cada 12 horas (diluir la acetilcisteína al 10% con solución salina en relación 1:4 y administrar por vía IV usando un filtro de 0,25 micrones); corregir la hipopotasemia y la hipofosfatemia, teniendo cuidado con los cambios electrolíticos asociados con el fenómeno de la realimentación (Center, 2006c).

EQUINOS:

Para contribuir a disolver condroides en la bolsa gutural:

a) Instilar solución al 20% (Foreman, 1999).

En potrillos neonatales para disolver el meconio refractario a enemas repetidos:

- a) 8 g en 20 g de bicarbonato de sodio en 200 ml de agua (pH 7,6), administrados como enema según la necesidad hasta efecto (Freeman 1999).
- b) Con el potrillo en decúbito lateral, insertar una sonda de Foley, 30 francés, con bulbo de 30 cc para enema de retención. Empleando flujo gravitacional, infundir con lentitud 100-200 ml de solución de acetilcisteína al 4% y retener durante 30-45 minutos. Considerar la fluidoterapia y medicación analgésica. Supervisar por una posible distensión de la vejiga urinaria (Pusterla, Magdesian y col., 2003).

Controles

En el tratamiento de la intoxicación por acetaminofeno:

- Enzimas hepáticas (en especial en perros).
- Nivel de acetaminofeno, si es posible (en especial en perros).
- Hemograma, con determinación de metahemoglobina (en especial en gatos).
- Electrólitos séricos, estado de hidratación.

Información al cliente

■ Este agente se debe utilizar solamente en un ambiente clínico supervisado.

Química/Sinónimos

La acetilcisteína, el derivado N-acetil de la L-cisteína, es un polvo cristalino blanco con ligero olor acético. Es libremente soluble en agua o alcohol.

La acetilcisteína también se conoce como: N-acetilcisteína o N-acetil-L-cisteína, NAC, 5052 acetilcisteinum, NSC-111180, Acetadote®, Mucomyst® o ACC®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los frascos ampolla cerrados de acetilcisteína sódica se deben almacenar a temperatura ambiente (15-30 °C). Una vez abiertos se deben mantener refrigerados y usarse dentro de las 96 horas. El producto para uso IV debe emplearse dentro de las 24 horas.

La acetilcisteína es incompatible con agentes oxidantes y las soluciones pueden cambiar de coloración y liberar sulfuro de hidrógeno cuando se exponen a goma, cobre, hierro y durante la colocación en autoclave. No reacciona con aluminio, acero inoxidable, vidrio o plástico. Si la solución adopta una coloración púrpura suave, la potencia no está afectada de manera apreciable, pero es preferible usar materiales no reactivos cuando el fármaco se administra mediante nebulización. Las soluciones de acetilcisteína son incompatibles con anfotericina B, ampicilina sódica, lactobionato

de eritromicina, tetraciclina, oxitetraciclina, aceite yodado, peróxido de hidrógeno y tripsina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Acetilcisteína (inyectable) al 20% (200 mg/ml) (0,5 mg/ml de ED-TA) en frascos ampolla de una dosis de 30 ml, libre de preservativo; Acetadote® (Cumberland); (Rx).

Acetilcisteína (en solución): al 10 y 20% (en forma sódica) en frascos de 4, 10, 30 y 100 ml (éste último sólo al 20%); *Mucomyst*® (Apothecon); (Rx). **Nota**: si se utiliza este producto para dilución y posterior administración intravenosa se prefiere el uso de un filtro de 0,2 micrones incluido en la guía de administración.

ACICLOVIR

Zovirax®

ANTIVIRAL (HERPES)

Consideraciones al recetar

- ▶ Se emplea en especial en aves para el tratamiento de la enfermedad de Pacheco; puede ser eficaz en el tratamiento de la infección herpética felina.
- La administración IV rápida puede causar nefrotoxicidad.
- La administración oral puede causar alteraciones digestivas.
- Reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- ▶ Las dosis elevadas pueden ser fetotóxicas.

Usos/Indicaciones

El aciclovir puede ser eficaz en el tratamiento de infecciones herpéticas en una variedad de especies aviares y en gatos con herpesvirosis corneal y/o conjuntival. Sin embargo, su empleo en medicina veterinaria no está bien establecido y se debe administrar con cautela. El aciclovir tiene una actividad relativamente leve contra el herpesvirus felino-I, cuando se lo compara con algunos de los nuevos agentes antivirales (por ej., ganciclovir, cidofovir o penciclovir).

En la actualidad se lo está investigando como tratamiento para la mieloencefalopatía herpética equina (herpesvirus equino tipo I); sin embargo, aún no se ha probado su eficacia clínica y la mala biodisponibilidad de la droga administrada por vía oral es un problema. Hay un continuo interés en hallar un esquema de dosificación que pueda alcanzar niveles terapéuticos y que sea económicamente viable, en particular desde que el uso de la droga en un brote reciente pareció tener cierta eficacia para reducir la morbilidad y mortalidad (no probado estadísticamente). Además, la administración intravenosa de aciclovir puede ser económicamente factible para tratar a algunos potrillos neonatos.

Farmacología/Acciones

El aciclovir tiene actividad antiviral contra una variedad de virus como herpes simple (tipos I y II), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y varicela-zoster. El fármaco es captado de manera preferencial por estos virus y convertido en la forma trifosfato activa en la que inhibe la replicación del ADN viral.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad del aciclovir varía con la dosis. A 20 mg/kg o menos, la biodisponibilidad es de alrededor del 80% pero declina al 50% a una dosis de 50 mg/kg. La biodisponibilidad en el caballo después de la administración oral es muy baja (<4%) y una dosis oral de hasta 20 mg/kg puede no alcanzar niveles suficientes como para tratar al herpesvirus equino. La vida media de eliminación en perros, gatos y caballos es de, aproximadamente, 3; 2,6 y 10 horas, respectivamente.

En las personas, el aciclovir tiene mínima absorción después de la administración oral (alrededor del 20%), la cual está afectada en gran medida por la presencia de alimento. Tiene distribución amplia en los tejidos y líquidos corporales, como el cerebro, semen y líquido cefalorraquídeo. La afinidad proteica es despreciable y atraviesa la placenta. El metabolismo es básicamente hepático y tiene una vida media aproximada de 3 horas en pacientes humanos. La enfermedad renal no afecta de manera significativa la vida media del fármaco, excepto en presencia de anuria.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El aciclovir tiene contraindicación potencial (considerar riesgos/beneficios) durante estados de deshidratación, deterioro de la función renal preexistente, hipersensibilidad a éste u otros antivirales relacionados, deficiencias neurológicas o reacciones neurológicas previas a otras medicaciones citotóxicas.

Efectos adversos

Los efectos adversos potenciales del tratamiento parenteral comprenden tromboflebitis, falla renal aguda y cambios encefalopatológicos (raros). El tratamiento oral o parenteral puede producir disfunción gastrointestinal.

Los efectos preliminares observados en gatos fueron leucopenia y anemias, que en apariencia se revirtieron con la interrupción del tratamiento.

Seguridad en reproducción y lactancia

El aciclovir atraviesa la placenta, pero los estudios realizados en roedores hasta ahora no han documentado ningún efecto teratogénico. El fármaco se excreta en la leche materna, pero no se observaron efectos adversos asociados. En pacientes humanos, la FDA clasifica esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Los niveles del aciclovir en la leche humana, luego de la administración oral, han variado de 0,6 a 4,1 veces las concentraciones medidas en plasma. Tales concentraciones potencialmente expondrían al bebé lactante a una dosis de hasta 0,3 mg/kg/día. No hay información en pacientes veterinarios. Emplear con prudencia cuando se prescribe en pacientes lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que la sobredosis oral cause una toxicidad significativa. En una revisión de 105 perros que ingirieron aciclovir (Richardson, 2000), 10 animales fueron considerados como casos de toxicidad con la droga. Los efectos adversos incluyeron vómitos, anorexia, diarrea y letargo. Un perro desarrolló poliuria/polidipsia y otro una leve elevación de la nitrógeno ureico sanguíneo (NUS) y de la creatinina a las 24 horas posteriores a la ingestión de 2068 mg/kg de aciclovir. Para la base de datos del APCC, se registró daño renal agudo en un perro a una dosis de 250 mg/kg. El tratamiento consiste en los procedimientos de descontaminación estándares y tratamiento de apoyo. Contactar con el centro de

control de intoxicación animal (APCC; www.apcc.aspca.org) para mayor información si es necesario.

Hubo 92 exposiciones al aciclovir documentadas en la ASPCA APCC durante el período 2005-2006. De estos casos, 90 fueron perros y 7 mostraron signos clínicos; los restantes 2 casos fueron gatos los cuales no manifestaron signos clínicos. Los hallazgos registrados con frecuencia (en orden decreciente) incluyeron vómitos, diarrea, letargo, anorexia y cristaluria.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo aciclovir, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- MEDICAMENTOS NEFROTÓXICOS. La administración simultánea de aciclovir IV con medicamentos nefrotóxicos puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad. La anfotericina B puede potenciar los efectos antivirales del aciclovir (pero también aumenta el riesgo de nefrotoxicidad).
- ZIDOVUDINA. La administración simultánea con zidovudina puede causar depresión adicional del sistema nervioso central.

Posologías

AVES:

Para el tratamiento de la enfermedad de Pacheco:

- a) 80 mg/kg/8 horas bucal o 40 mg/kg/8 horas IM (no usar por vía parenteral durante más de 72 horas, porque puede causar necrosis de los tejidos en el sitio de inyección) (Oglesbee y Bishop, 1994).
- b) 80 mg/kg/24 horas en suspensión oral; mezclar la suspensión con manteca de maní o agregar a agua potable, 50 mg en 4 onzas de agua durante 7-14 días (Jenkins, 1993).
- c) Tratamiento individual: 80 mg/kg/12 horas bucal o IM (Speer, 1999).
- d) Para profilaxis: los pájaros expuestos reciben 25 mg/kg, IM, por única vez (aplicarlo por vía IM con cautela, ya que es muy irritante) para luego agregar el aciclovir al agua de bebida a una concentración de 1 mg/ml y al alimento a razón de 400 mg por cada jarra de 1 L con semillas, durante un mínimo de 7 días. Las cotorras verdes han sido tratadas con aciclovir a 80 mg/kg/8 horas durante 7 días por sondaje orogástrico (Johnson-Delaney, 2005b).

FELINOS:

Para la infección por herpesvirus felino-1:

 a) 10-25mg/kg/12 horas, bucal. Nunca comenzar el tratamiento antes de completar la evaluación diagnóstica. Puede ser tóxico en los gatos; controlar por hemograma completo cada 2-3 semanas (Lappin, 2003b).

EQUINOS:

a) Aunque no se ha eterminado su eficacia, el uso anecdótico del aciclovir por vía oral a 10 mg/kg, 5 veces por día, o a 20 mg/kg cada 8 horas puede tener algo de eficacia en la prevención o el tratamiento de los caballos durante brotes de HVE-I. Se requieren estudios adicionales para clarificar la utilidad de estos esquemas de dosificación -Plumb, 2007; basado en Wilkins, 2004a y Henninger, Reed y col., 2007.

Controles

- Pruebas de función renal (NUS, creatinina sérica) durante el tratamiento prolongado o IV.
- En felinos: hemograma completo.

Química/Sinónimos

Agente antiviral, el aciclovir (también conocido como ACV o acicloguanosina) es un polvo cristalino blanco soluble en agua en una proporción de 1,3 mg/ml. El aciclovir sódico tiene solubilidad superior a 100mg/ml en agua. Sin embargo, a un pH de 7,4 y a 37 °C prácticamente no está ionizado y tiene una solubilidad de sólo 2,5 mg/ml en agua. Cada gramo de aciclovir sódico contiene 4,2 mEq de sodio.

El aciclovir también se conoce como: aciclovirum, acicloguanosina, acyclovir, BW-248U, Acic®, Aciclobene®, Aciclotyrol®, Acivir®, Acyrax®, Cicloviral®, Geavir®, Herpotern®, Isavir®, Nycovir®, Supraviran®, Viclovir®, Virherpes®, Viroxy®, Xorox® o Zovirax®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las preparaciones en cápsulas y tabletas se deben almacenar en envases herméticos, fotorresistentes y a temperatura ambiente. Las preparaciones en suspensión y en polvo sódico estéril se deben almacenar a temperatura ambiente.

En la reconstitución del aciclovir sódico no se debe usar agua bacteriostática con parabenos, porque puede promover la precipitación. El fabricante no recomienda usar agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico debido al riesgo de toxicidad en recién nacidos. Tras la reconstitución con 50-100 ml de una solución estándar de electrólitos o dextrosa, la solución resultante se mantiene estable a 25 °C durante 24 horas. El aciclovir es incompatible con productos biológicos o coloidales (por ej., hemoderivados o soluciones que contienen proteínas). También es incompatible con clorhidrato de dopamina, dobutamina, fosfato de fludarabina, foscarnet sódico, meperidina y sulfato de morfina. Muchos otros fármacos han demostrado ser compatibles en situaciones específicas. La compatibilidad depende de factores como el pH, concentración, temperatura y diluyentes usados. Se sugiere consultar referencias especializadas o farmacéuticos hospitalarios para información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Aciclovir tabletas de 400 y 800 mg; Zovirax® (GlaxoWellcome); genérico; (Rx).

Aciclovir cápsulas de 200 mg; Zovirax® (Glaxo-Wellcome); genérico; (Rx).

Aciclovir suspensión: 200 mg/5 ml en 473 ml; Zovirax® (GlaxoWellcome); (Rx).

Aciclovir sódico para inyección (sólo para infusión IV): 50mg/ml (como sal sódica): genérico; (Rx).

Aciclovir en polvo para inyección: 500 mg (como sal sódica) en frascos ampolla de 10 ml; 1000 mg (como sal sódica) en frascos ampolla de 20 ml; 500 mg liofilizado en frasco para 10 ml; *Zovirax*® (GlaxoWellcome); genérico; (Rx).

Aciclovir ungüento: 5% (50 mg/g) en 15 g; *Zovirax*® (Biovail); (Rx). Aciclovir crema: 5% (50 mg/g) en tubos de 2 g; *Zovirax*® (Biovail); (Rx).

ÁCIDO ACÉTICO

Vinagre

ACIDIFICADOR GASTROINTESTINAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Se emplea en especial para el tratamiento de la intoxicación amoniacal inducida por nitrógeno no proteico (secundaria a intoxicación con urea, etc.) en rumiantes y en la prevención de enterolitos en caballos.
- ▶ Contraindicado ante una posible acidosis láctica (sobrecarga de granos, acidosis ruminal), si es po-
- Administrar mediante sonda gástrica.

Usos/Indicaciones

El ácido acético es utilizado en los rumiantes debido a sus cualidades acidificantes para el tratamiento de la intoxicación con amoníaco inducida por nitrógeno no proteico (por ej., intoxicación con urea). También es utilizado para la prevención de la formación de enterolitos en caballos por medio de la reducción del pH colónico.

Farmacología/Acciones

El ácido acético reduce el pH ruminal mediante el desvío del amoníaco hacia iones amonio y disminución de su absorción. También enlentece la hidrólisis de la urea.

Farmacocinética

No se halló información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se debe administrar a rumiantes hasta haber descartado una posible acidosis láctica (sobrecarga de granos, acidosis ruminal).

Efectos adversos

Debido a su sabor desagradable y al riesgo de causar irritación de las membranas mucosas, se recomienda administrar el ácido acético mediante intubación estomacal

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se emplea para las indicaciones apropiadas, las sobredosis menores tienen baja probabilidad de causar intoxicación grave. Los problemas más serios se producen durante el empleo erróneo de una forma concentrada de ácido acético debido a su potencial corrosivo. Sin embargo, el empleo en una mujer de ácido acético glacial en lugar de ácido acético al 5% durante una colposcopia (cuello uterino) a causó daño detectable.

Interacciones medicamentosas

No se documentaron interacciones medicamentosas con el ácido acético oral, pero debido a sus cualidades acidificantes podría afectar la degradación de varios fármacos en el intestino.

Posologías

■ BOVINOS/RUMIANTES:

Para vacas con putrefacción del rumen asociada con pH ruminal elevado:

a) 4-10 L de vinagre (Constable, 1993).

Para el tratamiento de la intoxicación con urea:

a) Usar ácido acético al 5% (vinagre), infundir 2-6 L (por animal) dentro del rumen; se puede repetir según sea necesario, si los signos clínicos reaparecen. La recuperación ocurre en 8-24 horas. La inoculación de un probiótico en el rumen después de la recuperación puede favorecer la ganancia y la productividad de urea en los animales intoxicados (Hall, 2006).

EQUINOS:

Para la prevención de enterolitos:

a) Usando vinagre: 250 ml/450 kg de peso corporal, vía oral, 1 vez por día (Robinson, 1992).

Química/Sinónimos

La fórmula del ácido acético glacial es C2H4O2. El ácido acético tiene un olor característico y un sabor ácido fuerte. Puede mezclarse con agua, alcohol o glicerina. Los porcentajes de C2H4O3 presentes en diversas soluciones de ácido acético pueden generar gran confusión. La USP define que el ácido acético tiene una concentración del 36-37% de C2H4O2. El ácido acético diluido NF contiene 5,7-6,3% p/v de C₂H₄O₂. La solución que contiene alrededor del 3-5% p/v de C₂H₄O₂ se conoce vulgarmente como vinagre. Tener en cuenta la concentración del producto y las diluciones que se utilizan.

El ácido acético también se conoce como: E260, eisessig (ácido acético glacial), essigsaure, etanoico o ácido etanoico.

Almacenamiento/Estabilidad

Las soluciones de ácido acético se deben almacenar en recipientes herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

No existen productos comerciales para uso sistémico. El ácido acético (en diversas concentraciones) se puede comprar en casas de suministros químicos. El vinagre blanco destilado está disponible en varios tamaños en las tiendas de comestibles.

Ácido Acetilsalicílico-Véase Aspirina

ÁCIDO ACETOHIDROXÁMICO

Lithostat®, AHA

INHIBIDOR DE LA UREASA

Consideraciones al recetar

- ▶ Se indica en especial en perros para tratar urolitos de estruvita persistentes y bacteriuria persistente por bacterias productoras de ureasa.
- Contraindicado en pacientes con deterioro renal y durante la gestación; no usar en gatos.
- Los efectos adversos son comunes y pueden incluir efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, úlceras bucales/esofágicas), anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y bilirrubinuria.
- De Controlar la función renal (análisis de orina), hemograma completo y niveles de bilirrubina.

Usos/Indicaciones

El ácido acetohidroxámico se emplea como tratamiento adyuvante en algunos casos de urolitiasis canina recurrente o en el tratamiento de infecciones urinarias persistentes causadas por: E. coli, Klebsiella spp, Morganella morganii, Staphylococcus spp, Pseudomonas aeruginosa. Los efectos adversos limitan su utilidad.

Farmacologia/Acciones

El AHA inhibe a la ureasa y de esta manera reduce la producción de urea y las concentraciones urinarias ulteriores de amoníaco, bicarbonato y carbonato. Si bien no reduce el pH urinario en forma directa, al disminuir la producción de amoníaco y bicarbonato por las bacterias productoras de ureasa, previene incrementos del pH urinario. El fármaco puede tener acción sinérgica con diversos agentes antimicrobianos (por ej., carbenicilina, gentamicina, clindamicina, trimetoprima/sulfamida o cloranfenicol) en el tratamiento de algunas infecciones urinarias. Los efectos de la droga sobre el pH urinario y la infección también inhiben de manera indirecta la formación de cálculos urinarios (estruvita, carbonato-apatita).

Farmacocinética

No se hallaron datos específicos para perros. En pacientes humanos, el AHA tiene absorción rápida tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta informada "en animales" es del 50-60%. El AHA tiene buena distribución en los líquidos corporales. Sufre metabolización parcial a acetamida, que es un compuesto activo. El 36-65% de una dosis se excreta sin modificaciones en la orina y el 9-14%, como acetamida. El resto se excreta como dióxido de carbono a través del aparato respiratorio.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ácido acetohidroxámico está contraindicado en pacientes con disfunción renal (por ej., creatinina sérica >2,5 mg/dl) o cuando no tiene indicación específica (véase Indicaciones).

Se ha indicado que el ácido acetohidroxámico es muy tóxico en gatos y no debe ser utilizado en felinos.

Efectos adversos

En perros se informaron efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, úlceras bucales/esofágicas), anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y bilirrubinuria. Otros efectos adversos potenciales comprenden alteraciones del sistema nervioso central (SNC) (ansiedad, depresión, temblores), hematológicos (reticulocitosis, depresión de la médula ósea), flebitis y erupciones cutáneas/alopecia. También se informaron efectos sobre el metabolismo de la bilirrubina

Seguridad en reproducción y lactancia

La utilización de ácido acetohidroxámico está contraindicada durante la gestación. En perras Beagles preñadas, la administración de 25 mg/kg/día causó anomalías cardíacas, coccígeas y de la pared abdominal en los cachorros. Los animales de experimentación que recibieron dosis elevadas (>750 m; *3) presentaron deformidades en los miembros. Las dosis más altas (1500 mg/kg) causaron patologías encefálicas significativas. En los pacientes humanos, la FDA clasifica a esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En pacientes humanos, las sobredosis leves han causado hemólisis, en especial en aquellos con menoscabo de la función renal después de varias semanas de tratamiento. Se espera que las sobredosis agudas causen síntomas como anorexia, temblores, letargia, vómitos y ansiedad. Los hallazgos de laboratorio esperables comprenden recuentos incrementados de reticulocitos y reacción hemolítica pronunciada. El tratamiento de una sobredosis aguda puede incluir control hematológico intensivo con tratamiento de sostén adyuvante y posibles transfusiones.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo ácido acetohidroxámico, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- HIERRO. El ácido acetohidroxámico puede quelar las sales de hierro en el intestino si se administran en forma concurrente.
- METENAMINA. El ácido acetohidroxámico puede producir un efecto sinérgico con la metenamina para inhibir los incrementos del pH urinario causados por especies de Proteus productoras de ureasa. También puede potenciar el efecto antibacteriano de la metenamina contra estas bacterias.
- ALCOHOL. En las personas, el ácido acetohidroxámico ingerido con alcohol causó erupción cutánea.

Consideraciones de laboratorio

■ A pesar de ser un verdadero inhibidor de la ureasa, el AHA no parece interferir con la determinación de nitrógeno ureico usando los métodos de ureasa de Berthelot, ureasa glutamato deshidrogenasa o diacetilmonoxima.

Posologías

E CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de los urolitos de estruvita y de las bacterias productoras de ureasa persistentes después del tratamiento con antibióticos y dietas calculolíticas:

a) 12,5 mg/kg 2 veces por día bucal (Osborne, Lulich y col., 1993); (Lulich, Osborne y col., 2000).

Controles

- Hemograma completo.
- Función renal/hepática (bilirrubina).
- Eficacia.

Información al cliente

■ Este medicamento puede causar varios efectos adversos en los perros; contactar al veterinario si el perro desarrolla vómitos persistentes o graves, tiene falta de apetito, cambia el color de la orina, evidencia un color amarillento en la parte blanca de los ojos o disminuye la energía/actividad.

Química/Sinónimos

El ácido acetohidroxámico es un inhibidor de la ureasa, se presenta como un cristal blanco con pK_a de 9,32-9,4 y pH aproximado de 9,4. La solubilidad es: 850 mg en 1 ml de agua y 400 mg en 1 ml

El ácido acetohidroxámico también se conoce como: AHA, ácido acético oxima, N-acetilhidroxilamida, N-hidroxiacetamida, Lithostat® o Uronefrex®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas se deben almacenar en recipientes herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ácido acetohidroxámico 250 mg, en tabletas; Lithostat® (Mission); (Rx).

ÁCIDO AMINOCAPROICO

Amicar®

INHIBIDOR DE LA FIBRINÓLISIS/ANTIPROTEASA

Consideraciones al recetar

- Puede ser de utilidad en el tratamiento de mielopatías degenerativas caninas; la eficacia no está bien documentada.
- ▶ El tratamiento puede ser muy costoso, en especial en perros grandes.
- Contraindicado en casos de coagulación intravascular diseminada (CID).
- Con poca frecuencia causa malestar gastrointestinal.

Usos/Indicaciones

El ácido aminocaproico se ha empleado como tratamiento de la mielopatía degenerativa (presente sobre todo en el Ovejero alemán), pero no se publicaron estudios controlados sobre su eficacia. Se lo está evaluando como tratamiento adyuvante de la trombocitopenia en perros, pero todavía restan investigar la eficacia y seguridad para esta finalidad. En medicina humana se ha empleado sobre todo en el tratamiento de la hemorragia inducida por hiperfibrinólisis.

Farmacología/Acciones

El ácido aminocaproico inhibe la fibrinólisis mediante sus efectos inhibidores sobre sustancias activadoras del plasminógeno y también mediante cierta acción antiplasmina.

La acción de este fármaco sobre la mielopatía degenerativa se atribuye a su actividad antiproteasa, que reduce la activación de enzimas inflamatorias que dañan la mielina.

Farmacocinética

No se han encontrado datos acerca de la farmacocinética de esta droga en los perros.

En un estudio en el que se dio 70 mg/kg IV a caballos en un lapso de 20 minutos, la droga se distribuyó con rapidez y los niveles plasmáticos permanecieron por encima de los niveles terapéuticos propuestos de 130 μg/ml para 1 hora después de terminada la infusión. La vida media de eliminación fue de 2,3 horas. Los autores propusieron que una infusión a velocidad constante de 15 mg/kg/hora después de la infusión original mantendría niveles terapéuticos durante un período más prolongado (Ross, Dalop y col. 2006).

En las personas, este agente tiene absorción rápida y completa tras su administración oral. Tiene buena distribución en los compartimientos intravascular y extravascular y penetra las células (incluyendo los eritrocitos). No se ha establecido si ingresa a la leche materna. El fármaco no se une a proteínas plasmáticas. Tiene una vida media terminal aproximada de 2 horas en las personas y se excreta principalmente por vía renal sin modificaciones.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ácido aminocaproico está contraindicado en pacientes con coagulación intravascular activa. Se lo debe emplear cuando los beneficios superan los riesgos en pacientes con enfermedad cardíaca, renal o hepática preexistente.

Efectos adversos

Alrededor del 1% de los perros tratados presentaron síntomas de irritación gastrointestinal. Puede causar hiperpotasemia, en particular en pacientes con mal funcionamiento renal.

Seguridad en reproducción y lactancia

Algunos de los estudios realizados en animales han revelado teratogenicidad; el fármaco se debe emplear cuando la proporción beneficio:riesgo lo justifica. En pacientes humanos, la FDA categoriza a la droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Disponemos de información muy limitada acerca de sobredosis con ácido aminocaproico. La dosis IV mortal en perros es de 2,3 g/kg. Las sobredosis IV más bajas produjeron convulsiones tónico-clónicas en algunos perros. No existe ningún antídoto conocido pero el fármaco es dializable.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo ácido aminocaproico, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

■ ESTRÓGENOS. Los pacientes que reciben estrógenos junto con ácido aminocaproico pueden presentar estados de hipercoagulación.

Consideraciones de laboratorio

■ El ácido aminocaproico puede elevar los niveles séricos de potasio, sobre todo en pacientes con falla renal preexistente.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la mielopatía degenerativa (en especial en el Ovejero alemán):

- a) En combinación con ejercicio, apoyo vitamínico (vitaminas del complejo B, vitamina E) y analgésicos (si es necesario, usando acetaminofeno): ácido aminocaproico: 500 mg (la dosis aproximada es de 15 mg/kg, más allá del tamaño del animal), oral, cada 8 horas. Mezclar 192 ml de la solución para inyección de 250 mg/ml con 96 ml de compuesto hematínico (por ej., *Lixotinic*®) para lograr un volumen final de 288 ml. Administrar 3ml por dosis (500 mg). Almacenar la solución en refrigerador. La mejoría clínica se pone de manifiesto en el plazo de 8 semanas (Clemmons, 1991).
- b) Ácido aminocaproico, 500 mg/perro, oral, cada 8 horas, por tiempo indefinido. Usado junto con acetilcisteína (a 25 mg/kg/8 horas, oral, durante 2 semanas y luego cada 8 horas día por medio). La solución al 20% debe ser diluida al 5% en caldo de pollo o en un diluyente apto. Otros tratamientos pueden incluir prednisona (0,25-0,5 mg/kg/día, oral, durante 10 días; luego administrar día por medio), vitamina C (1000 mg, oral, cada 12 horas) y vitamina E (1000 UI,

oral, cada 12 horas). Nota: no hubo tratamiento que haya demostrado ser efectivo en los ensayos publicados (Shell, 2003a).

Como agente antifibrinolítico:

a) No hay dosis publicadas para perros pero se lo ha usado en forma anecdótica a 50-100 mg/kg 6 horas IV u oral (Hopper, 2006b).

Información al cliente

- Los costos para tratar a un perro del tamaño del Ovejero alemán pueden ser importantes.
- Como no hay estudios controlados que hayan documentado la efectividad de esta droga, su uso debe ser considerado a nivel experimental.

Ouímica/Sinónimos

El ácido aminocaproico, un inhibidor de la fibrinólisis, es un ácido monoaminocarboxílico sintético que se presenta como polvo cristalino blanco y fino. Es ligeramente soluble en alcohol y muy hidrosoluble; tiene pK, de 4,43 y 10,75. El pH del producto inyectable está ajustado aproximadamente a 6,8.

El ácido aminocaproico también se conoce como: acidum aminocaproicum, CL-10304 CY-116, EACA, ácido épsilon aminocaproico, JD-177, NSC-26154, Amicar®, Capracid®, Capramol®, Caproamin®, Caprolisin®, Epsicaprom®, Hemocaprol®, Hemocid®, Hexalense® o Ipsilon®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos se deben almacenar a temperatura ambiente. Las preparaciones líquidas no deben congelarse. La presencia de aldehídos o de azúcares aldehídicos cambia la coloración del producto. Para la infusión IV se recomienda utilizar solución salina normal, dextrosa al 5% en agua (D5A) y solución de Ringer para inyección como diluyentes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha clasificado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ácido aminocaproico, tabletas de 500 y 1000 mg; Amicar® (Xanodine); Aminocaproic Acid (VersaPharm); (Rx).

Ácido aminocaproico, solución oral, 250 mg/ml en 237 y 473 ml; Aminocaproic Acid (VersaPharm); (Rx).

Ácido aminocaproico (jarabe): 250 mg/ml en 473 ml; Amicar® (Xanodyne); (Rx).

Ácido aminocaproico, inyectable para infusión intravenosa, 250 mg/ml en frascos ampollas de 20 ml; genérico; (Rx).

ÁCIDO ASCÓRBICO VITAMINA C

Consideraciones al recetar

- ▶ La prevención/tratamiento del escorbuto en cobayos es el uso más aceptado.
- De Cuando se emplea en las dosis habituales, causa pocos problemas; puede exacerbar la lesión hepática asociada con la intoxicación por cobre.
- ▶ Algunas interacciones medicamentosas, en especial debido a su actividad acidificante de la orina.
- ▶ Puede alterar algunos resultados de laboratorio (glucosuria, sangre oculta en materia fecal, bilirrubina sérica).

Usos/Indicaciones

El ácido ascórbico es utilizado para prevenir y tratar el escorbuto en los cobayos. Se lo puede usar como acidificante de la orina en los pequeños animales, pero su eficacia es cuestionable. El ascorbato de sodio no acidifica la orina. En el pasado se lo empleaba para tratar la hepatopatía inducida por cobre en perros, pero esta indicación ya no se considera apropiada (véase Contraindicaciones más adelante).

Farmacología/Acciones

El ácido ascórbico es un requerimiento de la dieta en algunas especies exóticas (como la trucha arco iris y el salmón Coho), cobayos y primates. Las otras especies domésticas sintetizan in vivo una cantidad suficiente de vitamina C para cubrir sus necesidades nutricionales. La vitamina C participa en los procesos de reparación de tejidos y formación de colágeno, y también en algunas reacciones de oxidación-reducción y en el metabolismo de muchas sustancias (hierro, ácido fólico, norepinefrina, histamina, fenilalanina, tirosina, algunos sistemas enzimáticos de drogas). Se considera que la vitamina C cumple un papel en la síntesis de proteínas, lípidos y carnitina, en el mantenimiento de la integridad de las paredes vasculares y en la función inmunitaria.

Farmacocinética

La vitamina C administrada por vía oral tiene buena absorción en el yeyuno (datos en humanos). No obstante, como la absorción de esta vitamina es un proceso activo, disminuye cuando se administran dosis elevadas. El ácido ascórbico tiene distribución amplia y sólo alrededor del 25% se une a proteínas plasmáticas; sufre biotransformación en el hígado. Cuando el organismo está saturado con vitamina C y las concentraciones en sangre exceden el umbral renal, se excreta más rápido y sin cambios en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La vitamina C (en dosis elevadas) se debe utilizar con cautela en pacientes con diabetes mellitus debido a las interacciones de laboratorio (véase más adelante) o en pacientes susceptibles a urolitiasis.

Como existen algunas evidencias de que la vitamina C puede incrementar el daño oxidativo que causa el cobre en el hígado, no debe usarse en animales con hepatopatía asociada con cobre.

Efectos adversos

La vitamina C, administrada en las dosis habituales, produce efectos adversos mínimos. Se describieron alteraciones digestivas ocasionales en seres humanos. El empleo de dosis más elevadas se asocia con riesgo de formación de cálculos de urato, oxalato o cistina, en especial en pacientes susceptibles.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad reproductiva de la vitamina C no se ha estudiado, pero en general se considera que las dosis moderadas son seguras. En los pacientes humanos, la FDA clasifica a esta droga como clase A para empleo durante la gestación. (Los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay indicios de peligro en la gestación avanzada.) No obstante, en dosis mayores que la RDA, la FDA la categoriza como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las dosis muy elevadas pueden causar diarrea y conducir a urolitiasis. En general, el tratamiento consiste en vigilar al paciente y mantenerlo hidratado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo ácido ascórbico (dosis altas), y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- AMINOGLUCÓSIDOS (por ej., gentamicina) y ERITROMICINA. Son más efectivos en un medio alcalino; la acidificación urinaria puede disminuir la efectividad de estas drogas en el tratamiento de las infecciones bacterianas urinarias.
- **QUINIDINA**. La quinidina puede aumentar la excreción renal.
- DEFEROXAMINA. La vitamina C puede tener actividad sinérgica con la deferoxamina para eliminar el hierro, y puede conducir a un aumento de la toxicidad tisular con hierro, en especial en el músculo cardíaco. Se debe emplear con cautela, sobre todo en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente.

Consideraciones de laboratorio

- GLUCOSA URINARIA. Las dosis elevadas de vitamina C pueden causar valores falsos negativos de glucosa en orina.
- SANGRE OCULTA EN MATERIA FECAL. La administración de vitamina C 48-72 horas antes de realizar una prueba dependiente de aminas para detectar sangre oculta en materia fecal puede producir resultados falsos negativos.
- BILIRRUBINA SÉRICA. La vitamina C puede reducir las concentraciones de bilirrubina sérica.

Posologías

FELINOS:

- a) Para el tratamiento adyuvante de la peritonitis infecciosa felina: 125 mg/12 horas, oral (Weiss, 1994).
- b) Para el tratamiento adyuvante de la metahemoglobinemia tóxica (por ej., por acetaminofeno) (con oxígeno, acetilcisteína): 30 mg/kg/6 horas, oral, (Macintire, 2006b).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Conejos: para heces blandas (puede reducir la absorción cecal de endotoxinas clostridiales): 100 mg/kg/12 horas, bucal (Ivey y Morrisey, 2000).

■ CORAYOS

Para tratamiento del escorbuto:

- a) Durante la gestación: 30 mg/kg por vía parenteral u oral (en el alimento o agua) (Fish y Besch-Williford, 1992).
- b) 25-50 mg (dosis total) por vía parenteral, 1 vez al día, hasta observar mejoría; luego, suplementar vitamina C por vía oral (requerimiento diario 15 mg/día) (Wilson, 2005).
- c) 10 mg/kg/día, inyectable si es necesario, más los cuidados de apoyo. La recuperación es relativamente rápida (por lo general dentro de 1 semana). Para la prevención, es adecuado una ingesta diaria de vitamina C (Burke, 1999).
- d) 50 mg/kg, oral, IM o SC (Adamcak y Otten, 2000).

Para prevención del escorbuto:

 a) Agregar 200 mg de vitamina C a 1 L de agua desclorinada y agregar a una botella de agua; 10-30 mg/kg, oral, SC o IM (Adamcak y Otten, 2000).

EOUINOS:

- a) Para tratamiento de reposición después del estrés (por ej., ejercicio extenuante): 20 g/día bucal (Ferrante y Kronfeld, 1992).
- b) Como tratamiento adyuvante del daño oxidativo eritrocitario (por ej., en la intoxicación con arce rojo): 10-20 g/día, oral, (Davis y Wilkerson, 2003).
- c) Como acidificante de la orina: 1-2 g/kg/día, oral (Jose-Cunilleras y Hinchcliff, 1999).
- d) Como terapia adyuvante para el síndrome de asfixia perinatal en potrillos: 100 mg/kg/día, IV (Slovis, 2003b).

BOVINOS:

 a) Para la dermatitis sensible a la vitamina C en terneros: 3 g, SC, 1 o 2 veces (Miller, 1993).

Química/Sinónimos

El ácido ascórbico, una vitamina hidrosoluble, se encuentra como cristal o polvo de color blanco a amarillento. Es libremente soluble en agua y escasamente soluble en alcohol. La solución parenteral tiene un pH de 5,5 a 7.

El ácido ascórbico también se conoce como: acidum ascorbicum, ácido L-ascórbico, ácido cevitámico, E300 o vitamina C; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Proteger del aire y la luz. El ácido ascórbico sufre oscurecimiento lento cuando se expone a la luz. Un cambio leve de la coloración no afecta la potencia. El ácido ascórbico con el tiempo se descompone produciendo CO₂, por lo cual las ampollas y los frascos multidosis se deben abrir con cuidado. Para reducir el desarrollo de presión excesiva dentro de las ampollas, se las debe almacenar en refrigerador y abrirlas mientras están frías.

El ácido ascórbico para inyección es compatible con las soluciones IV usadas con mayor frecuencia, pero es incompatible con numerosas medicaciones si se los mezcla en jeringas o bolsas para infusión IV. La compatibilidad depende del pH, concentración, temperatura y diluyentes usados. Se sugiere consultar las referencias especializadas o a farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Inyección parenteral: 250 mg/ml (como ascorbato sódico) en frascos ampolla de 100 y 250 ml; genéricos (Rx o producto de venta libre, de acuerdo a las aprobaciones correspondientes).

Ácido ascórbico en polvo: 442,25 g/lb Vita-Flex Pure C® (Vita-Flex); 50 g/lb Mega-C Powder® (AHC); 146 g/paquete Stabilized C® (Alpharma); (producto de venta libre).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Como ácido ascórbico o ascorbato sódico: tabletas y cápsulas orales de 250, 500, 1000 y 1500 mg; Cevi-Bid® (Lee); genérico; (producto de venta libre).

Tabletas orales de liberación prolongada 500 y 1000 mg; genéricos; (producto de venta libre).

Cristales: 1000 mg/1/4 de cucharada de té en 120 y 450 g; Vita-C® (Freeda); (producto de venta libre).

Polvo: 1060 mg por 1/4 cucharada de té en 120 y 450 g; 60 mg por 1/4 de cucharada de té en 454 g; Dull-C® (Freeda), Ascorbic Acid® (Humco); (producto de venta libre).

Líquido/solución: 100 mg/ml en 50 ml, 500 mg/5ml en 120 y 480 ml; Cecon® (Abbott); genérico; (producto de venta libre).

Inyección parenteral 500 mg/ml en frascos ampolla de 50 ml; Ascor L 500® (McGuff); genérico; (Rx).

ÁCIDO ETACRÍNICO ETACRINATO SÓDICO

Edecrin®

DIURÉTICO DEL ASA

Consideraciones al recetar

- Diurético del asa similar a la furosemida; rara vez empleado. Puede inducir mayor ototoxicidad y efectos gastrointestinales que la furosemida.
- ▶ Contraindicaciones: pacientes con anuria, hipersensibles o con grave depleción de electrólitos.
- ▶ Cautela: pacientes con anormalidades hidroelectrolíticas preexistentes, deterioro de la función hepática y diabetes mellitus.
- ▶ Efectos adversos: anormalidades hidroelectrolíticas. Otros incluyen ototoxicidad, disturbios gastrointestinales, efectos hematológicos, debilidad e inquietud.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El ácido etacrínico es un diurético del asa que comparte las mismas indicaciones de la furosemida (cardiomiopatía congestiva, edema pulmonar, nefropatía hipercalciúrica, uremia, como terapia adyuvante en la hiperpotasemia y, en ocasiones, como agente antihipertensivo). Su empleo ... gran medida ha sido sustituido por la furosemida para estas indicaciones.

El ácido etacrínico puede ser de utilidad en el tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica, porque puede causar disminución paradójica del volumen de orina. Otros empleos incluyen el tratamiento adyuvante de la hipercalcemia y aumentar la excreción de bromuro en la terapia de la correspondiente intoxicación.

Farmacología/Acciones

El ácido etacrínico reduce la absorción de electrólitos en la rama ascendente del asa de Henle, disminuye la reabsorción del sodio (en mucha mayor extensión que las tiacidas) y el cloruro, aumenta la excreción de potasio en el túbulo distal y afecta de un modo directo el transporte electrolítico en el túbulo proximal. Los mecanismos exactos de los efectos diuréticos no fueron establecidos. No influye sobre la anhidrasa carbónica ni antagoniza la aldosterona. El ácido etacrínico incrementa la excreción renal de agua, sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio, protones, amonio y bicarbonato.

Farmacocinética

El ácido etacrínico se absorbe con rapidez y en forma casi completa desde el conducto gastrointestinal. No ingresa en el sistema nervioso central y se acumula en el hígado. No se sabe si el ácido etacrínico atraviesa la placenta o ingresa en la leche. Se metaboliza en el hígado y también es secretado mediante los túbulos proximales en la orina. La vida media sérica en personas promedia cerca de 1 hora. La duración del efecto es de 6-8 horas luego de la dosis oral y de casi 2 horas después de la administración IV.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ácido etacrínico está contraindicado en pacientes anúricos, hipersensibles a la droga o con depleción electrolítica sustancial. También se contraindica en infantes humanos (seguridad no esta-

El ácido etacrínico debería ser utilizado con cautela en pacientes que ya padecen anormalidades hidroelectrolíticas, deterioro de la función hepática (puede desencadenar el coma hepático) y diabetes mellitus. Los pacientes con procesos que pueden llevar a las alteraciones hidroelectrolíticas (por ej., vómito, diarrea, etc.) deben ser supervisados de cerca.

Efectos adversos

El ácido etacrínico puede inducir anormalidades hidroelectrolíticas. Se debe supervisar el estado de hidratación y desequilibrio de electrólitos (en especial potasio, calcio y sodio). Otros potenciales efectos adversos comprenden la ototoxicidad (sobre todo en gatos con terapia IV en dosis alta), disturbios gastrointestinales, efectos hematológicos (anemia, leucopenia), debilidad e inquietud. Se considera que el ácido etacrínico tiene mayor incidencia de ototoxicidad y anormalidades digestivas que la furosemida.

Seguridad en reproducción y lactancia

En un estudio con perras gestantes medicadas con 5 mg/kg/día no se comprobaron efectos teratogénicos o sobre la preñez. No se sabe si la droga alcanza la leche. En pacientes humanos, la FDA categoriza esta droga como clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Se ignora si hay excreción de ácido etacrínico en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL₅₀ en los perros luego de la administración oral es >1000 mg/kg y con la inyección IV >300 mg/kg. La sobredosis crónica con 10 mg/kg durante 6 meses en perros condujo al desarrollo de calcificación y cicatrización en el parénquima renal.

La sobredosis aguda puede inducir problemas hidroelectrolíticos, efectos del sistema nervioso central (letargia a coma y convulsiones) y colapso cardiovascular.

El tratamiento consiste en el vaciamiento intestinal luego de la ingesta reciente, aplicando los protocolos convencionales. Evitar la administración de catárticos concomitantes, porque pueden exacerbar el desequilibrio hidroelectrolítico que puede ocurrir. Supervisar de cerca y tratar las anormalidades hidroelectrolíticas con medidas de sostén. Asimismo, supervisar el estado respiratorio, sistema nervioso central y cardiovascular. Hacer tratamiento de sostén y sintomático, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo ácido etacrínico, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- INHIBIDORES DE LA ECA (por ej., enalapril, benazepril). Aumento de los riesgos de hipotensión, en particular en pacientes que presentan depleción de volumen y sodio secundaria al uso de diuréticos.
- AMINOGLUCÓSIDOS (gentamicina, amikacina, etc.). Aumento del riesgo de nefro u ototoxicidad.
- ANFOTERICINA B. Los diuréticos del asa pueden aumentar el riesgo de desarrollo de nefrotoxicidad; hipopotasemia.
- CORTICOSTEROIDES. Aumento del riesgo de úlceras gastrointestinales; hipopotasemia.
- DIGOXINA. La hipopotasemia inducida por el ácido etacrínico puede aumentar el potencial tóxico de la digoxina.
- INSULINA. El ácido etacrínico puede alterar los requerimientos de insulina.
- RELAJANTES MUSCULARES. El ácido etacrínico puede inhibir la relajación muscular de la tubocurarina, pero aumenta los efectos de la succinilcolina.
- PROBENECIDA. Puede disminuir la eficacia diurética del ácido etacrínico, y éste puede reducir los efectos uricosúricos de la probenecida.
- **SALICILATOS.** Los diuréticos del asa pueden reducir la excreción de los salicilatos.
- TEOFILINA. Los efectos farmacológicos de la teofilina pueden ser aumentados cuando se usa junto con el ácido etacrínico.

Posologías

■ CANINOS/FELINOS:

 a) 0,2-0,4 mg/kg IM o IV cada 4-12 horas (Allen, Pringle y col., 1993).

Controles

- Electrólitos séricos, NUS, creatinina, glucosa.
- Estado de hidratación.
- Presión sanguínea, si está indicado.
- Síntomas de edema, peso del paciente, si está indicado.
- Evaluación de ototoxicidad, en particular con terapia prolongada o en felinos.

Información al cliente

- Se recomienda administrar el medicamento con las comidas, cuando sea posible.
- El propietario debe contactar al veterinario si se presentan signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico, sed excesiva, letargo, languidez, inquietud, oliguria, disturbios digestivos o taquicardia.

Química/Sinónimos

Diurético del asa, el ácido etacrínico se presenta como un polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro o casi inodoro. Es muy levemente soluble en agua y libremente soluble en alcohol.

El ácido etacrínico también se conoce como: acidum etacrinicum, etacrinsaura, MK-595, NSC-85791, *Edecril*®, *Edecrin*®, *Reomax*® y *Uregyt*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas del ácido etacrínico deben ser almacenadas a temperatura ambiente en recipientes bien cerrados. En el momento de la fabricación se le asigna una fecha de vencimiento de 5 años.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha clasificado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ácido etacrínico, tabletas de 25 y 50 mg; *Edecrin*® (Merck); (Rx). Etacrinato sódico en polvo para inyección: 50 mg de ácido etacrínico/frasco ampolla de 50 ml; *Edecrin Sodium*® (Merck); (Rx).

ÁCIDO FÓLICO

Folato, Folacin

VITAMINA "B" HIDROSOLUBLE

Consideraciones al recetar

- ▶ Vitamina B necesaria para la síntesis de nucleoproteínas y la eritropoyesis normal.
- ▶ Formulaciones para uso inyectable u oral.
- La deficiencia del ácido fólico puede ser vista en los animales (en especial en los gatos) con la enfermedad inflamatoria del intestino delgado difusa o de la porción proximal.
- ▶ Puede ser usado cuando se emplean inhibidores de la dihidrofolato reductasa (por ej., trimetoprima, ormetoprima, pirimetamina) durante períodos prolongados.
- ▶ Muy seguro.

Usos/Indicaciones

El ácido fólico es usado para el tratamiento de su deficiencia en perros, gatos y caballos (en teoría, se puede también usar en otras especies animales) debido, la mayoría de las veces, a una enfermedad del intestino delgado. Los gatos con insuficiencia pancreática exocrina parecen ser los de mayor riesgo para sufrir deficiencias de folato y cobalamina secundarias a la malabsorción del ácido fólico en la dieta. A menudo se observa que en los perros con insuficiencia pancreática exocrina hay un aumento de los niveles de folato secundario al sobredesarrollo de bacterias sintetizadoras de folato en la porción proximal del intestino delgado. La administración prolongada de inhibidores de la dihidrofolato reductasa (como pirimetamina, ormetoprima o trimetoprima) puede conducir a una reducción del ácido fólico activado (ácido tetrahidrofólico); en ocasiones se prescribe la suplementación con ácido fólico como un intento por aliviar este cuadro.

Farmacología/Acciones

El ácido fólico es requerido para varios procesos metabólicos. Es reducido en el cuerpo, por medio de la dihidrofolato reductasa, a

tetrahidrofolato (5-m-etiltetrahidrofolato), el cual actúa como coenzima en la síntesis de los nucleótidos purina y pirimidina, necesarios para la síntesis de ADN. El ácido fólico es también requerido para el mantenimiento de la eritropoyesis normal.

Farmacocinética

El ácido fólico administrado por razones terapéuticas es principalmente absorbido en la porción proximal del intestino delgado por medio de un proceso de difusión mediada por transportadores. En las personas, el ácido fólico sintético se absorbe casi por completo después de la administración oral mientras que el folato del alimento tiene una biodisponibilidad de alrededor del 50%. El ácido fólico es convertido a su forma activa, ácido tetrahidrofólico, sobre todo en el hígado y el plasma. El folato se distribuye ampliamente por todo el cuerpo y se almacena en el hígado. Los niveles en los eritrocitos y el líquido cefalorraquídeo pueden ser significativamente más altos que los encontrados en el suero. Puede sufrir recirculación enterohepática y es excretado principalmente por orina como metabolito o como droga sin modificar (cuando se administra en una cantidad superior a los requerimientos corporales).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El tratamiento con ácido fólico está contraindicado sólo cuando se ha documentado intolerancia a la droga. En las personas, los niveles de cobalamina (vitamina B₁₂) pueden estar reducidos con las anemias megaloblásticas; el tratamiento con ácido fólico puede enmascarar los signos asociados con éstas. Las dosis de ácido fólico en personas por encima de 0,4 mg/día (excepto durante el embarazo y la lactancia) no deben ser usadas hasta que se descarte el diagnóstico de anemia perniciosa.

Como los perros pueden tener el nivel de folato aumentado, normal o disminuido en asociación con las enteropatías, no administrar dosis terapéuticas hasta haber determinado los niveles de folato y cobalamina.

Efectos adversos

El ácido fólico es bastante atóxico y no debe causar efectos adversos significativos. En las personas, el uso de tabletas o inyecciones de ácido fólico rara vez causó reacciones de hipersensibilidad o efectos gastrointestinales. Dosis orales muy altas en las personas (15 mg/día) produjeron en ocasiones efectos neurológicos centrales (por ej., dificultad en el sueño, excitación, confusión, etc.).

Seguridad en reproducción y lactancia

El ácido fólico es seguro para ser usado durante la preñez y en las personas es prescrito como rutina como parte de la suplementación vitamínica prenatal ya que la deficiencia de folato puede aumentar los riesgos de defectos en el tubo neural fetal. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría A para su uso durante el embarazo. (Estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo, y no hay evidencia de riesgo en le -guientes trimestres.)

El ácido fólico es distribuido en la leche pero es seguro. Los requerimientos de ácido fólico pueden estar aumentados en los animales lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El ácido fólico es relativamente atóxico y no se debe hacer tratamiento alguno durante una sobredosis inadvertida. El exceso de droga es metabolizado o rápidamente excretado sin cambios por orina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ácido fólico, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CLORANFENICOL. Puede demorar la respuesta al ácido fólico.
- METOTREXATO, TRIMETOPRIMA, PIRIMETAMINA (drogas que inhiben la dihidrofolato reductasa). Pueden interferir con la utilización del ácido fólico.
- FENITOÍNA. Puede disminuir los niveles séricos de folato y puede ser necesario aumentar la dosis de fenitoína; puede producirse un aumento de la frecuencia de presentación de convul-
- SULFASALACINA, BARBITÚRICOS, NITROFURANTOÍNA, PRIMI-DONA. Pueden aumentar el riesgo de la deficiencia de folato.

Consideraciones de laboratorio

- Las muestras de suero para el análisis de los niveles de cobalamina y/o folato deben ser protegidas de la luz fuerte y el calor excesivo.
- La hemólisis puede causar falsas elevaciones del valor de la concentración sérica de folato.
- Puede ocurrir una disminución de los niveles séricos de cobalamina (vitamina B₁₂) en pacientes que reciben un tratamiento prolongado con suplementación con ácido fólico.

Posologías

■ CANINOS/FELINOS:

- a) Para la deficiencia grave de folato: 0,5-2 mg totales, 1 vez al día durante 1 mes (Williams, 2000).
- b) Para los gatos con deficiencia de folato secundaria a una insuficiencia pancreática exocrina: 400 µg (0,4 mg) oral 1 vez por día (Steiner y Williams, 2005).
- c) Para gatos que están recibiendo un tratamiento por largo plazo con trimetoprima/sulfa (para el tratamiento de Nocardia): 2 mg totales oral 1 vez por día (Wolf, 2006a).
- d) Para los perros con deficiencia de folato y cobalamina secundaria a una enfermedad intestinal inflamatoria: ácido fólico 5 mg totales oral, 1 vez por día, durante 1-6 meses y cianocobalamina 750 µg totales parenteral 1 vez por mes (Hoskins, 2005a).

EQUINOS:

a) Ante tratamiento prolongado con medicamentos antifolatos (por ej., trimetoprima, pirimetamina): algunas veces se recomienda ácido fólico 20-40 mg totales oral por día. Las yeguas preñadas deben ser suplementadas con ácido fólico durante los tratamientos con antifolato (Granstrom y Saville, 1998).

Controles

- Pequeños animales: niveles (séricos) de folato y cobalamina; antes y después del tratamiento.
- Signos clínicos asociados con deficiencia.
- Hemograma, datos basales y sobre la marcha del tratamiento si hay anormalidades.

Información al cliente

 Cuando se usa para tratar una deficiencia de folato asociada con enfermedades del intestino delgado o insuficiencia pancreática se puede necesitar un tratamiento de remplazo periódico con los controles de por vida.

Química/Sinónimos

El ácido fólico se presenta como un polvo cristalino inodoro amarillo, amarillo-marrón o naranja-amarillento. Es muy poco soluble en agua e insoluble en alcohol. El ácido fólico disponible en el comercio es obtenido en forma sintética.

El ácido fólico puede también ser conocido como: folato, folacina, vitamina B_9 , acidum folicum, ácido pteroilglutámico, ácido pteroilmonoglutámico, *Folvite*® y vitamina B_{11} .

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de ácido fólico deben ser almacenadas en envases bien cerrados mantenidos a una temperatura inferior a 40 °C (preferiblemente a 15-30 °C); protegerlas de la luz y la humedad. El producto inyectable debe ser guardado protegiéndolo de la luz y por debajo de los 40 °C (preferiblemente a 15-30 °C). No permitir el congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No hay productos que lo tengan como único componente. Hay muchos productos disponibles que contienen ácido fólico como uno de muchos ingredientes. Cuando se usa uno de estos productos, estar seguro de que tiene suficiente cantidad de ácido fólico para el tratamiento de la deficiencia de folato sin sobredosificar a las vitaminas A o D (liposolubles).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Acido fólico (tabletas): 400 µg (0,4 mg) y 800 µg (0,8 mg); genérico; (dependiendo del producto puede ser de venta libre o Rx).

Acido fólico (tabletas) 1 mg; genérico; (Rx).

Acido fólico (inyectable): 5 mg/ml en frascos con 10 ml; Folvite® (Lederle); genérico; (Rx).

ÁCIDO TOLFENÁMICO

Tolfedine®

AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO

Consideraciones al recetar

- Agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) aprobado para caninos y felinos en Canadá, Europa.
- ▶ Formas posológicas disponibles orales e inyectables (no en EE.UU.).
- Parece ser relativamente seguro para empleo a corto plazo.

Usos/Indicaciones

El ácido tolfenámico puede ser de utilidad en el tratamiento del dolor y/o inflamación ag. os o crónicos en perros y dolor/inflamación agudos en gatos. En Europa también está aprobado para empleo en ganado.

Farmacología/Acciones

El ácido tolfenámico exhibe acciones farmacológicas similares a la aspirina. Es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa, con lo cual bloquea la liberación de prostaglandinas. Asimismo, tiene inhibición directa de los receptores de prostaglandinas. El ácido tolfenámico tiene una importante actividad antitromboxano y no se recomienda utilizar en el preoperatorio debido a sus efectos sobre el funcionamiento plaquetario.

Farmacocinética

El ácido tolfenámico se absorbe luego de la administración oral. En los perros, los niveles máximos ocurren a las 2-4 horas luego de la dosis. La recirculación enterohepática incrementa si se administra con alimento. Esto puede aumentar la biodisponibilidad, pero también crea más variabilidad en la biodisponibilidad que cuando se administra con el estómago vacío. El volumen de distribución en los perros es de 1,2 L/kg y tiene una vida media de eliminación de casi 6,5 horas. La duración del efecto antiinflamatorio es de 24-36 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ácido tolfenámico se contraindica en animales hipersensibles al mismo o a drogas de su clase (ácido meclofenámico). Similar a otros AINE, no debe ser empleado en animales con sangrado activo o ulceración gastrointestinal. Usar con cautela en pacientes con disfunción renal o hepática.

Efectos adversos

El ácido tolfenámico es relativamente seguro cuando se administra siguiendo las recomendaciones para perros y gatos. El vómito y la diarrea fueron comunicados luego del uso oral. Los estudios experimentales no demostraron toxicidad renal o gastrointestinal significativa hasta que las dosis fueron 10 veces superiores a las recomendadas.

Debido a su actividad antitromboxano y resultantes efectos sobre la función plaquetaria, el ácido tolfenámico no se recomienda durante el preoperatorio.

Seguridad en reproducción y lactancia

No hay información específica; similar a otras medicaciones AI-NE, el ácido tolfenámico debería ser empleado con cautela durante la gestación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay información específica. Si se produce una sobredosis aguda, se recomiendan los procedimientos convencionales (vaciar el intestino luego de la ingesta, etc.). El tratamiento de sostén debe ser instituido según se necesite y el diazepam IV se emplea para el control de las convulsiones. Supervisar por sangrado gastrointestinal. Dado que el ácido tolfenámico puede causar efectos renales, supervisar el equilibrio hidroelectrolítico y manejar la falla renal empleando las pautas establecidas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo ácido tolfenámico, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- ASPIRINA. Puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, hemorragia, vómito, diarrea).
- **CORTICOSTEROIDES.** Como la terapia concomitante puede aumentar la presentación de úlceras gástricas, evitar el uso de estas drogas cuando se administra ácido tolfenámico.
- DIGOXINA. Los AINE pueden aumentar los niveles séricos.
- FLUCONAZOL. Su administración ha aumentado los niveles plasmáticos del celecoxib en las personas y podría también afectar los niveles de ácido tolfenámico en los perros.
- FUROSEMIDA. Los AINE pueden reducir los efectos saluréticos y diuréticos.
- METOTREXATO. Se ha observado un importante grado de toxicidad cuando se ha usado de manera concomitante AINE con

metotrexato; su uso conjunto debe ser llevado a cabo con extrema cautela.

- DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., furosemida, aminoglucósidos, anfotericina B, etc.). Pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.
- OTROS AINE. Pueden aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, hemorragia, vómitos, diarrea).
- WARFARINA. Controlar de cerca a los pacientes que están recibiendo también drogas que tienen un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (por ej., warfarina), ya que el ácido tolfenámico y su metabolito activo se unen en un 98-99% a las proteínas en el perro.

Posologías

■ CANINOS:

- a) Para dolor agudo: 4 mg/kg, 1 vez por día, por vía SC, IM u oral, durante 3-5 días.
 - Para dolor crónico: 4 mg/kg bucal 1 vez por día durante 3-5 días consecutivos por semana. El producto inyectable sólo se sugiere para la primera dosis (Dowling, 2000).
- b) Primera dosis: 4 mg/kg, SC o IM; seguir con tabletas a 4 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 2-4 días. El tratamiento puede ser repetido 1 vez a la semana, según sea requerido o como lo recomiende el veterinario, oral 1 vez por día, durante 3-5 días. (información del prospecto; Tolfedine®-Vetoquinol, Canadá).

FELINOS:

- a) Para dolor agudo: 4 mg/kg 1 vez por día SC, IM u oral, durante 3-5 días. El producto inyectable sólo se sugiere para la primera dosis (Dowling, 2000).
- b) 4 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 3-5 días o según sea recomendado por el veterinario (información del prospecto; Tolfedine® - Vetoquinol, Canadá).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- El protocolo de dosis semanal (3-5 días consecutivos por semana para caninos) es importante para minimizar los efectos adversos.
- Comunicar cualquier cambio en el apetito, consumo de agua o anormalidad digestiva.

Química/Sinónimos

Agente antiinflamatorio no esteroideo de la categoría del ácido antranílico (fenamato), el ácido tolfenámico está relacionado químicamente con el ácido meclofenámico.

El ácido tolfenámico tambien se conoce como: acidum tolfenamicum, Bifenac®, Clotam®, Clotan®, Fenamic®, Flocur®, Gantil®, Migea®, Polmonin®, Purfalox®, Rociclyn®, Tolfamic®, Tolfedine® o Turbaund®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que se indique lo contrario, conservar las tabletas y solución a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en los Estados Unidos.

En Canadá y Europa: ácido tolfenámico tabletas de 6, 30 y 60 mg e inyección de 40 mg/ml. Nombre comercial Tolfedine® (Vetoquinol).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno en los Estados Unidos.

ÁCIDO VALPROICO VALPROATO SÓDICO DIVALPROEX SÓDICO

Depakene®, Depakote®, Depacon®

Consideraciones al recetar

- ▶ Anticonvulsivo de 2ª a 4ª línea que puede ser de utilidad en el tratamiento adyuvante de algunos perros; la mayoría no recomienda su uso en pacientes veterinarios.
- De Contraindicaciones: disfunción o enfermedad hepática significativa, hipersensibilidad previa.
- De Cautela: trombocitopenia o disfunción en la agregación plaquetaria.
- ▶ Efectos adversos: más probables efectos gastrointestinales (puede administrarse con el alimento). Posibilidad de hepatotoxicidad, reacciones en sistema nervioso central (sedación, ataxia, cambios en el comportamiento, etc.), dermatológicas (alopecia, erupciones, etc.), hematológicas (trombocitopenia, agregación plaquetaria reducida, leucopenias, anemias, etc.), pancreatitis y edema.
- ▶ Puede ser teratogénico.

Usos/Indicaciones

Debido a su costo, perfil farmacocinético en apariencia desfavorable y potencial hepatotoxicidad, el ácido valproico debe ser considerado en la actualidad una droga de 3ª o 4ª línea en el tratamiento de las convulsiones caninas. Algunos clínicos creen que es de beneficio cuando se agrega al fenobarbital en pacientes no bien controlados con esa droga sola. Además, tiene menos afinidad proteica en perros que en personas, por ello el rango terapéutico sérico humano (40-100 μg/ml) puede ser demasiado alto en caninos. La droga (libre) en realidad puede concentrarse en el líquido cefalorraquídeo, y los efectos anticonvulsivos pueden persistir incluso después que los niveles del valproato no sean detectables en aquel, conduciendo a la idea de que las concentraciones séricas no son un reflejo verdadero de la eficacia clínica. Sin lugar a dudas, se requieren nuevos estudios para determinar el papel clínico, si lo hay, de este medicamento.

Farmacología/Acciones

El mecanismo de la actividad anticonvulsivante del ácido valproico no se comprende. Los estudios en animales demostraron que el ácido valproico inhibe la GABA transferasa y succínico aldehído deshidrogenasa causando incremento en los niveles del GABA en el sistema nervioso central. Asimismo, un estudio demostró que el ácido valproico inhibe la actividad neuronal aumentando la conductancia del potasio.

Farmacocinética

El valproato sódico es convertido con rapidez en ácido valproico en el ambiente estomacal ácido, donde se absorbe con celeridad. La biodisponibilidad comunicada en el perro luego de la administración oral es de aproximadamente el 80% y los niveles máximos se presentan más o menos dentro de 1 hora. El alimento puede retardar la absorción, pero no modifica la extensión de ésta. El divalproex en su forma con cubierta entérica tiene un retardo aproximado de 1 hora en su absorción oral. Los pacientes que exhiben efectos adversos digestivos (náusea, vómitos) pueden beneficiarse con esta formulación.

El ácido valproico se distribuye con rapidez a través de toda el agua extracelular y plasma. La afinidad proteica aproximada es del 80-95% en pacientes humanos, y del 78-80% en caninos. Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son de aproximadamente el 10% de los medidos en plasma. Los niveles en leche son del 1-10% de los encontrados en plasma y atraviesan la placenta sin dificultades.

El ácido valproico es metabolizado en el hígado y conjugado con glucurónido. Estos conjugados son excretados en la orina; sólo cantidades despreciables de la droga sin modificar son excretadas en la orina. La vida media de eliminación en las personas varía entre 5-20 horas y en perros entre 1,5-2,8 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ácido valproico se contraindica en pacientes con disfunción o enfermedad hepática significativa, o que exhiben hipersensibilidad previa a la droga. Se lo debe utilizar con cautela en animales que presentan trombocitopenia o disfunción en la agregación plaquetaria.

Efectos adversos

Debido a la experiencia limitada con este agente, los siguientes efectos adversos pueden no ser completos ni totalmente válidos para los perros: los efectos gastrointestinales (náusea, vómito, anorexia, diarrea) son las reacciones adversas más corrientes reconocidas en personas y en apariencia también en perros. Las alteraciones digestivas pueden ser amortiguadas administrando la droga con alimento. La hepatotoxicidad es la reacción adversa (humana) con potencial más serio y también se la debe considerar en los pacientes caninos. Puede haber aumentos de las enzimas hepáticas (relacionados con las dosis) y, rara vez, ocurren la insuficiencia hepática y muerte. En los seres humanos, la incidencia de hepatotoxicidad es mucho mayor en pacientes juveniles (<2 años), enfermos que reciben otros anticonvulsivantes, o con anormalidades congénitas múltiples.

Otros efectos adversos potenciales incluyen: sistema nervioso central (sedación, ataxia, cambios en el comportamiento, etc.), dermatológicos (alopecia, erupciones, etc.), hematológicos (trombocitopenia, agregación plaquetaria reducida, leucopenias, anemias, etc.), pancreatitis y edema.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se ha comunicado una incidencia del 1-2% de defectos del tubo neural en niños nacidos de madres medicadas con ácido valproico durante el primer trimestre de embarazo. Emplear en perras gestantes sólo cuando los neficios superan a los riesgos de la terapia. En los pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga como clase D para empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.) En un sistema separado de evaluación de la seguridad de drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a esta droga como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estas medicaciones deben ser empleadas con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a su amenaza.)

Las concentraciones del ácido valproico en la leche son del 1-10% del valor medido en suero. No se sabe si tales niveles tienen algún efecto perjudicial para la progenie lactante.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis significativas pueden inducir depresión nerviosa central profunda, asterixis, inquietud motora, alucinaciones y muerte. Se comunicó un caso humano recuperado luego de un nivel sérico de 2000 µg/ml (20 veces sobre el nivel terapéutico). El tratamiento consiste en medidas de sostén y el mantenimiento de una producción urinaria adecuada se considera fundamental. Como la droga se absorbe con rapidez, la emesis o lavado gástrico son de valor limitado. Debido a sus características absortivas retardadas, el divalproex puede ser removido mediante lavado o emesis si la ingestión ha sido reciente. La naloxona revertiría algunos de los efectos nerviosos centrales del ácido valproico, pero también puede revertir las propiedades anticonvulsivantes de la droga.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo ácido valproico, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- ANTICOAGULANTES. El ácido valproico puede tener efectos sobre la agregación plaquetaria; usar con cautela con otras drogas que afecten el estado de coagulación.
- ASPIRINA. Los salicilatos pueden desplazar al ácido valproico desde las proteínas plasmáticas, incrementando de esta manera sus niveles.
- CLONAZEPAM. Los efectos sedantes del clonazepam pueden ser acrecentados por el ácido valproico y la eficacia anticonvulsiva de ambas drogas puede disminuir.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. El ácido valproico puede potenciar los efectos depresores nerviosos centrales de otras drogas activas en el SNC.
- FENOBARBITAL, PRIMIDONA. El ácido valproico puede incrementar los niveles séricos de estas drogas.

Consideraciones de laboratorio

- Un cetometabolito del ácido valproico se excreta en orina y puede rendir positivos falsos en la medición de la cetonuria.
- La alteración de los estudios funcionales tiroideos se describió en pacientes humanos; su importancia clínica es desconocida.

Posologías

Nota: debido a su vida media muy corta en perros, muchos neurólogos no recomiendan su aplicación en esa especie.

CANINOS:

a) Agregar a la terapia con fenobarbital o bromuro: 60 mg/kg, oral, cada 8 horas (Thomas, 2000).

Controles

- Eficacia anticonvulsiva.
- Si se emplea en forma crónica, hemograma completo y enzimas hepáticas, como mínimo cada 6 meses.

Información al cliente

■ El cumplimiento de la prescripción debe ser destacado al propietario para lograr una terapia antiepiléptica satisfactoria. Administrar las dosis diarias en los mismos momentos cada día, de preferencia con alimento.

■ Consultar al veterinario si el animal desarrolla reacciones adversas significativas (incluyendo síntomas de anemia y/o enfermedad hepática) o si el control de las crisis se vuelve inaceptable.

Química/Sinónimos

Sin relaciones estructurales con otros agentes anticonvulsivos, el ácido valproico, valproato sódico, divalproex sódico son derivados del ácido carboxílico. El ácido valproico se presenta como un líquido incoloro a amarillo pálido claro; ligeramente viscoso, con olor característico, pK, de 4,8, levemente soluble en agua y libremente soluble en alcohol. También se conoce como ácido dipropilacético, DPA, ácido 2-propilpentanoico y ácido 2-propilyalérico.

El valproato sódico se presenta como un polvo blanco, cristalino, de sabor salino, muy higroscópico; es muy soluble en agua y en alcohol. La solución oral comercial tiene un pH de 7-8.

El divalproex sódico es un compuesto estable en proporción molar 1:1 de ácido valproico y valproato sódico. Se presenta como un polvo blanco con olor característico. Es insoluble en agua y muy soluble en alcohol.

El valproato sódico también se conoce como: Abbott-44090, natrii valproas; hay muchas marcas comerciales.

El ácido valproico se conoce también como: Abbott-44089, acidum valproicum; existen muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas del ácido valproico deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C) y en recipientes herméticos; evitar la congelación. La solución oral de valproato sódico debe ser mantenida a temperatura ambiente y en envases herméticos; evitar la congelación. Las tabletas de divalproex sódico con cubierta entérica deben conservarse a temperatura ambiente en recipientes herméticos, fotorresistentes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ácido valproico cápsulas de 250 mg; Depakene® (Abbott); genérico; (Rx).

Valproato sódico jarabe: 50 mg/ml en botellas de 473 ml; Depakene® (Abbott); genérico; (Rx).

Divalproex sódico tabletas de liberación retardada/extendida: 125, 250 y 500 mg; Depakote® y Depakote ER® (Abbott); (Rx).

Divalproex sódico cápsulas (para vertir): 125 mg; Depakote® (Abbott); (Rx).

Valproato sódico inyectable: 100 mg/ml en frascos monodosis de 5 ml (regular y libre de preservantes); Depacon® (Abbott), genérico (Rx).

ÁCIDOS GRASOS, **ESENCIALES/OMEGA** SUPLEMENTOS DIETÉTICOS **ACEITE DE PESCADO**/ ACEITE VEGETAL

NUTRICIONAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Empleados para tratar perros con prurito asociado con atopia, seborrea idiopática; en gatos para prurito asociado con dermatitis miliar y complejo granuloma eosinofilico.
- También pueden ser útiles en otras especies y otras enfermedades.
- La seguridad en la gestación no fue establecida; emplear con cautela en pacientes con coagulopatías.
- Efectos adversos: en dosis altas pueden causar disturbios digestivos; rara vez algunos perros experimentan letargo o más prurito.

Usos/Indicaciones

Estos productos en general se indican para el tratamiento del prurito asociado con atopia y seborrea idiopática en perros; y en gatos para el purito en el tratamiento adyuvante de la dermatitis miliar y complejo granuloma eosinofílico. Los ácidos grasos pueden mejorar la calidad del pelaje y ser de utilidad para la terapia adyuvante de artropatías, como la displasia de cadera.

Cuando se emplean para el prurito, los efectos terapéuticos significativos se pueden notar en apenas el 25-50% de los pacientes tratados y se requieren 2-3 meses de terapia antes de evaluar la eficacia. Los antihistamínicos y ácidos grasos pueden ser sinérgicos para el tratamiento del prurito.

Los ácidos grasos poliinsaturados, en particular los omega-3, pueden probar ser útiles en varias alteraciones, incluyendo la insuficiencia renal, la artritis (tanto degenerativa como autoinmune), enfermedad cardiovascular (estado hipercoagulable) y algunas enfermedades neoplásicas. Sin embargo, se requieren más estudios para documentar cualquier beneficio clínico para uso veterinario.

Farmacología/Acciones

Las acciones farmacológicas exactas de estos productos no están bien detalladas; en particular considerando la naturaleza combinada de los productos comerciales fabricados, es difícil determinar el compuesto responsable por su eficacia postulada. Los beneficios terapéuticos particulares y proporciones de ácidos grasos omega-3 versus omega-6 todavía son motivos para el debate.

Los aceites de pescados afectan los niveles del ácido araquidónico en los lípidos plasmáticos y membranas plaquetarias. Pueden afectar la producción de prostaglandinas inflamatorias en el cuerpo, reduciendo la inflamación y el prurito. Los ácidos linolénico o linoleico pueden ser empleados como fuente de ácidos grasos esenciales, los cuales son necesarios para la piel y pelajes normales.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Dado que puede afectar los tiempos de sangría, emplear con cautela en pacientes con anormalidades hemostáticas o que están medicados con anticoagulantes. Utilizar con prudencia en pacientes con diabetes mellitus no insulinodependiente, porque los ácidos grasos omega-3 deterioraron la secreción de insulina con el resultante incremento de la glucemia en personas con diabetes tipo 2. Los ácidos grasos deben ser empleados con cuidado en perros que tuvieron accesos previos de pancreatitis o diarrea profusa.

Efectos adversos

En dosis altas, pueden reconocerse disturbios gastrointestinales (por ej., vómito, diarrea). Rara vez, algunos perros se vuelven letárgicos o con más prurito. En las personas, se observó un aumento de los tiempos de sangría y la disminución del agregado plaquetario con el uso de los aceites de pescados; emplear con prudencia en pacientes con coagulopatías.

Seguridad en reproducción y lactancia

El empleo seguro en la gestación no fue establecido; estos productos no se recomiendan para uso en pacientes humanas gestantes. Utilizar con prudencia en pacientes veterinarios.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Con los productos que contienen vitamina A, la toxicidad aguda puede ser el resultado de sobredosis accidentales. Contactar a un centro de toxicología para información adicional.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo ácidos grasos/aceites de pescado, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

■ ANTICOAGULANTES. Debido a los potenciales efectos sobre los tiempos de sangrado, utilizar con cuidado en pacientes medicados con agentes anticoagulantes como aspirina, warfarina o heparina.

Posologías

■ CANINOS/FELINOS:

Debido a la naturaleza original de cada producto comercial, véase el prospecto de cada uno para las recomendaciones posológicas específicas.

 a) Unos pocos artículos clínicos publicados sugieren que una dosis beneficiosa (para perros con prurito) en relación con el ácido eicosapentaenoico (EPA) es de alrededor de 22 mg/kg/día (White, 2003a).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Química/Sinónimos/Almacenamiento/ Estabilidad/Compatibilidad

Los productos veterinario comerciales en general contienen una combinación de aceite de pescado (ácidos eicosapentaenoico y docosahexanoico) y aceite vegetal (ácido γ-linolénico), los cuales obran como ácidos grasos esenciales. También pueden contener vitaminas E (d-α tocoferol) y A.

Las cápsulas orales deben ser almacenadas en recipientes herméticos y protegidas del calor (lugar frío y seco).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Existen muchos productos combinados disponibles sin receta que tienen diversas denominaciones comerciales, incluyendo (listado

parcial): Dermapet Eicosderm®, Dermapet OFA plus EZ-C-Caps®, F.A. Caps®, F.A. Caps ES®, Omega EFA® Capsules, Omega EFA®, Capsules XS, Performer® OFA Gel Capsules Extra Strength, etc.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Existen muchas cápsulas con aceites de pescados o linaza disponibles sin prescripción que tienen variedad de nombres comerciales.

ACITRETINA

Sorlatane®

RETINOIDE

Nota: el uso original del etretinato era para ciertas indicaciones dermatológicas en animales pequeños (en especial en perros). Este producto fue retirado del mercado y sustituido por acitretina, un metabolito activo del etretinato con las mismas indicaciones, pero que tiene una vida media mucho más corta. Gran parte de la información presentada se ha extrapolado de los datos del etretinato.

Consideraciones al recetar

- El retinoide puede ser de utilidad para ciertas afecciones dermatológicas en animales pequeños.
- Contraindicaciones: gestación. Utilizar con cautela en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertrigliceridemia o sensibilidad a los retinoides.
- ▶ Efectos adversos: aunque la experiencia es limitada, parece ser bastante bien tolerada en animales pequeños. La acitretina puede causar: anorexia/vómitos/diarrea, agrietamiento de los pulpejos, prurito, eritema abdominal ventral, polidipsia, languidez, dolor/rigidez articular, anomalías palpebrales y conjuntivitis (queratoconjuntivitis seca), tumefacción lingual y cambios del comportamiento.
- ▶ Efectos teratogénicos conocidos: no usar en hogares donde haya mujeres embarazadas (recomendación de Plumb).
- Puede tener un costo muy elevado. Puede ser necesario prepararla en cápsulas de menor volumen para administrar a perros pequeños o gatos.
- Interacciones medicamentosas y con parámetros de laboratorio.

Usos/Indicaciones

Puede ser de utilidad en el tratamiento de la ictiosis laminar canina, lesiones precancerosas inducidas por la exposición solar en Dálmata o Bull terrier, queratosis actínicas, carcinomas de células escamosas y epiteliomas cornificantes intracutáneos (queratoacantomas múltiples).

A pesar de su eficacia en el tratamiento de la seborrea idiopática (de manera particular en el Cocker spaniel), la acitretina no es eficaz para el tratamiento de la otitis ceruminosa que también puede estar presente. Los resultados del tratamiento de las seborreas idiopáticas en el Basset hound y Terrier blanco de West Highland fueron desalentadores.

La utilización de acitretina en gatos es muy limitada, pero el etretinato tuvo cierto grado de eficacia en el tratamiento de la queratosis actínica paraneoplásica, carcinoma de células escamosas inducido por exposición solar y enfermedad de Bowen en esta especie.

Farmacología/Acciones

La acitretina es un retinoide sintético que puede ser de utilidad en el tratamiento de diversos trastornos relacionados con queratinización anormal y/o anormalidades de las glándulas sebáceas en animales pequeños. Parece tener cierta actividad antiinflamatoria, pero aún no se ha descubierto su mecanismo de acción.

Farmacocinética

La acitretina tiene mayor absorción intestinal en presencia de alimento. Este fármaco tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas y se metaboliza a formas conjugadas que son excretadas en bilis y orina. La vida media terminal promedia las 50 horas en seres humanos

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El uso de la acitretina no debe ser considerado cuando existen algunas de las siguientes condiciones: enfermedad cardiovascular, hipertrigliceridemia o sensibilidad a la acitretina. Utilizar con cautela en pacientes con falla renal o hepática.

Efectos adversos

La experiencia veterinaria con este medicamento es limitada, pero la incidencia de los efectos adversos parece ser inferior en los animales de compañía que en las personas. La mayor parte de los animales tratados hasta ahora no presentaron efectos adversos. Las posibles reacciones comprenden: anorexia/vómitos/diarrea, agrietamiento de las almohadillas podales, prurito, eritema abdominal ventral, polidipsia, languidez, dolor/rigidez articular, anormalidades palpebrales y conjuntivitis (queratoconjuntivitis seca), tumefacción de la lengua y cambios de conducta.

El efecto adverso observado hasta ahora con mayor frecuencia en los gatos es la anorexia con la resultante pérdida de peso. Si un gato desarrolla efectos adversos durante el tratamiento se puede prolongar el intervalo entre dosis (por ej., administrar día por medio en semanas alternas) para reducir la dosis total administrada.

Seguridad en reproducción y lactancia

La acitretina es un teratogénico conocido. Las mujeres que la tomaron durante el embarazo tuvieron hijos con anomalías significativas.
La acitretina no debe ser manipulada por mujeres embarazadas ni
utilizada en un hogar donde la mujer es gestante o planifica tal posibilidad. También tiene contraindicación absoluta en pacientes veterinarios gestantes. En pacientes humanos, la FDA categoriza a la droga como clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en
animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas
fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.)

Las ratas excretan acitretina en la leche. En este momento, tampoco se recomienda su uso en mujeres durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La información disponible acerc de las sobredosis de este agente es muy limitada. Una sobredosis oral (525 mg) en un paciente humano sólo causó vómitos. La DL₅₀ en ratas y ratones es superior a 4 g/kg.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo acitretina, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

■ ALCOHOL. La acitretina puede formar etretinato en presencia de alcohol; este último es teratógeno con una vida media muy prolongada y puede persistir en el tejido adiposo durante años.

- DROGAS HEPATOTÓXICAS (en especial metotrexato y posiblemente esteroides anabólicos, andrógenos, asparaginasa, eritromicina, estrógenos, fluconazol, halotano, ketoconazol, sulfonamidas o ácido valproico). Se puede ver aumentada la hepatotoxicidad.
- OTROS RETINOIDES (isotretinoína, tretinoína o vitamina A). Pueden causar efectos tóxicos aditivos.
- TETRACICLINAS. La acitretina con tetraciclinas puede aumentar la posibilidad de presentación de seudotumores cerebrales (edema cerebral y aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo).

Consideraciones de laboratorio

■ En seres humanos, la acitretina puede causar incrementos significativos en los niveles plasmáticos de triglicéridos y en las concentraciones séricas de colesterol, ALT, AST y LDH. Las concentraciones séricas de HDL (lipoproteínas de alta densidad) pueden estar reducidas. Aún no se ha establecido la importancia de estos efectos en medicina veterinaria.

Posologías

CANINOS:

Para enfermedades dermatológicas en las que los retinoides pueden ser de utilidad:

- a) 0,5-1mg/kg, oral, 1 vez por día (Kwochka, 2003b).
- b) 0,5-2 mg/kg, oral, 1 vez por día (Merchant, 2000).
- c) Para la adenitis sebácea: 0,5-1 mg/kg, 1 vez por día, oral (Bloom 2006c).

FELINOS:

Para queratosis actínica/carcinoma de células escamosas inducido por exposición solar; o para la enfermedad de Bowen:

- a) 10 mg/gato, 1 vez por día, oral (Power e Ihrke, 1995). Nota: esta es la dosis del etretinato, pero como la cápsula más pequeña es de 10 mg, puede ser suficiente para gatos.
- b) Para la enfermedad de Bowen: 3 mg/kg/día (Hnilica, 2003d).

Controles

- Eficacia.
- Pruebas de función hepática (basales y si aparecen síntomas).
- Prueba lagrimal de Schirmer (cada mes, en especial en perros gerontes).

Información al cliente

- La acitretina no debería ser manipulada por mujeres embarazadas. Los veterinarios deben tener la responsabilidad personal de educar a los propietarios acerca del riesgo potencial de la ingestión de este fármaco en mujeres embarazadas.
- El alimento incrementa la absorción de acitretina. Para reducir la variabilidad de la absorción, administrar las dosis con regularidad, ya sea con la comida o sin ella.
- El tratamiento prolongado puede ser bastante oneroso.

Química/Sinónimos

La acitretina es un retinoide sintético, que se presenta como polvo amarillo a amarillo verdoso.

La acitetrina también se conoce como: acitretinum, etretina, Ro-10-1670, Ro-10-1670/000, Soriatane®, Acetrizoic Acid® o Iodophil Viscous®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente y protegida de la luz. Después de abrir el envase, proteger de la temperatura elevada y la humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Acitretina (cápsulas): 10 y 25 mg; Soriatane® (Connetics); (Rx).

ACTH-Véase Corticotropina

AGLEPRISTONA

Alizin®, Alizine®

BLOQUEANTE INYECTABLE DE LA PROGESTERONA

Consideraciones al recetar

- Bloqueante inyectable de la progesterona indicado para la terminación de la preñez en las perras; también puede ser beneficioso en la inducción del parto o para el tratamiento de la piómetra en perras y de la hiperplasia mamaria dependiente de la progesterona en gatas.
- No está comercialmente disponible en los EE.UU. en la actualidad; comercializado para uso en caninos en Europa, Sudamérica, etc.
- ▶ Reacciones localizadas en el sitio de inyección son los efectos adversos observados con mayor frecuencia; otros efectos adversos registrados en más del 5% de las pacientes incluyen: anorexia (25%), excitación (23%), depresión (21%) y diarrea (13%).

Usos/Indicaciones

La aglepristona está aprobada (en el Reino Unido y otros sitios) para la terminación de la preñez en las perras hasta los 45 días posteriores al servicio.

En los caninos, puede ser útil para inducir el parto o tratar la piómetra (a menudo en combinación con un análogo de la prostaglandina F, como el cloprostenol).

En los felinos, puede ser útil para la terminación de la preñez (un estudio documentó una eficacia del 87% cuando fue administrada a la dosis canina recomendada en el día 25) o para el tratamiento de la hiperplasia mamaria o las piómetras.

Farmacologia/Acciones

La aglepristona es un esteroide sintético que se une a los receptores de la progesterona (P4) impidiendo, de esta forma, los efectos biológicos de esta última. Tiene una afinidad para los receptores de progesterona en el útero casi 3 veces superior a la de la progesterona. Ya que la progesterona es necesaria para el mantenimiento de la preñez, ésta puede ser terminada o puede inducirse el parto. El aborto ocurre a los 7 días posteriores a la administración.

La hiperplasia mamaria felina benigna (hiperplasia fibroadenomatosa) suele estar bajo la influencia de la progesterona y se puede utilizar aglepristona para tratar médicamente esta alteración.

Cuando se utiliza para el tratamiento de la piómetra en las perras, la aglepristona puede causar abertura del cérvix y el regreso de la contractilidad del miometrio.

Dentro de las 24 horas de la administración, la aglepristona no afecta de manera apreciable los niveles plasmáticos circulantes de progesterona, cortisol, prostaglandinas u oxitocina. Los niveles plasmáticos de prolactina están aumentados a las 12 horas cuando esta droga es utilizada en perras durante el tercio central de la preñez, lo que probablemente cause la congestión de la glándula mamaria, efecto visto con frecuencia en estas perras.

La aglepristona también se une a los receptores para glucocorticoides, pero sin la actividad de éstos; puede impedir que los glucocorticoides, endógenos o exógenos, se unan a estos sitios y actúen.

Farmacocinética

En las perras, después de la inyección de dos dosis de 10 mg/kg/24 horas, se produce el nivel máximo en suero 2,5 días más tarde y el tiempo medio de permanencia es de unos 6 días. La mayor parte de la droga (90%) es excretada a través de la materia fecal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La aglepristona está contraindicada en pacientes que han evidenciado hipersensibilidad a la droga y durante la preñez, a menos que sea utilizada para la terminación de la gestación o inducir el parto.

Debido a sus efectos antagonistas sobre los receptores de los glucocorticoides, no se la debe utilizar en pacientes con hipoadrenocorticismo o predisposición genética a padecerlo.

El fabricante no recomienda su uso en pacientes con mal estado general, diabetes o deterioro de la función hepática o renal ya que no hay datos que documenten su seguridad bajo estas condiciones.

Efectos adversos

Como el producto está en una base alcohólica-oleosa, se pueden observar dolor y reacciones inflamatorias locales (edema, engrosamiento de la piel, ulceración y agrandamiento de linfonódulos regionales) en el sitio de inyección. Por lo general, la resolución del dolor se produce poco después de la aplicación; las otras reacciones se resuelven en 2-4 semanas. El fabricante recomienda hacer masajes suaves en el sitio de inyección después de efectuada la aplicación. Las perras de gran talla no deben recibir más de 5 ml en todo sitio de inyección subcutánea. Una fuente menciona que se pueden evitar las graves reacciones a la inyección si la droga es administrada en los pliegues del cuello.

Los efectos adversos sistémicos registrados a partir de pruebas a campo incluyen: anorexia (25%), excitación (23%), depresión (21%), vómitos (2%), diarrea (13%) e infecciones urinarias (3,4%) Los cambios hematológicos (recuentos eritrocitarios, e índices leucocitarios) y bioquímicos (NUS, creatinina, cloruro, potasio, sodio, enzimas hepáticas) son vistos en menos del 5% de los casos tratados.

Cuando se usa para terminar la preñez, es factible observar un flujo vaginal mucoide y marrón unas 24 horas antes de la expulsión fetal. Esta descarga puede persistir durante otros 3-5 días. Si se emplea en las perras después del día 20 de gestación, el aborto puede estar acompañado por otros signos asociados con el parto (por ej., inapetencia, inquietud, congestión mamaria).

Las perras pueden retornar al estro a los 45 días posteriores a la terminación de la preñez.

Seguridad en reproducción y lactancia

A menos que se use para la terminación de la preñez o a término para inducir el parto, la aglepristona está contraindicada durante la gestación.

Un estudio (Baan, Taverne y col., 2005) que usó aglepristona para inducir el parto en el día 58 no demostró diferencias significativas en la ganancia de pesode los cachorros del grupo de tratamiento en comparación con el grupo control, lo que sugiere que la droga no afecta la producción de leche de las perras tratadas.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se administró 3 veces la dosis recomendada (30 mg/kg), las perras no mostraron efectos sistémicos desfavorables. Se observaron reacciones localizadas, presumiblemente debido al gran volumen invectado.

Interacciones medicamentosas

No se encontraron interacciones medicamentosas documentadas. En teoría, podrían ocurrir las siguientes:

- PROGESTÁGENOS (naturales 0 sintéticos). Podrían reducir la eficacia de la aglepristona.
- GLUCOCORTICOIDES. La aglepristona podría reducir la eficacia de la corticoterapia.
- KETOCONAZOL, ITRACONAZOL, ERITROMICINA. Los laboratorios productores mencionan que aunque no hay datos al respecto, estas drogas pueden interactuar con la aglepristona.

Consideraciones de laboratorio

No se observó ninguna.

Posologías

ADVERTENCIA. Como la inyección accidental de este producto puede inducir aborto, no debe ser administrado ni manipulado por mujeres embarazadas. La inyección accidental puede provocar dolor grave, intensa inflamación y necrosis isquémica, lo que puede llevar a secuelas importantes incluyendo pérdida de un dedo. En los casos de inyección accidental se requiere una rápida atención médica.

CANINOS:

Para terminar la preñez (hasta el día 45):

a) 10 mg/kg (0,33 ml/kg), SC exclusivo. Repetir 1 vez a las 24 horas después de la primera inyección. Se debe inyectar un máximo de 5 ml por sitio de inyección. Se recomienda realizar suaves masajes sobre la zona posterior a la administración (información en el prospecto; Alizin® -Virbac Reino Unido).

Para inducir el parto:

- a) Después del día 58 de preñez: 15 mg/kg SC, 1 vez. A las 24 horas de la inyección de aglepristona, administrar oxitocina (0,15 U/kg, cada 2 horas, hasta la finalización del parto) (Fieni, Bruyas y col., 2001).
- b) En o después del día 58 de preñez: 15 mg/kg SC, repitiendo a las 9 horas. En el grupo tratado, la expulsión del primer feto se produjo entre las 32 y 56 horas posteriores al tratamiento. Realizar los protocolos estándares para asistir al parto (incluyendo el uso de oxitocina para ayudar a la expulsión del feto, si es necesario) o intervenir si el parto no avanza (Baan, Taverne y col., 2005).

Como adyuvante para el tratamiento de piómetra/metritis:

a) En cérvix cerrado: 6 mg/kg, 2 veces por día el primer día, seguido por la misma dosis 1 vez por día en los días 2, 3 y 4. Algunos prefieren utilizar una dosis mayor (10 mg/kg) 1 vez al día en los días 1, 3 y 8 y luego repetir en los días 15 y 28, dependiendo del estado de la perra (Romagnoli, 2003a).

b) Para metritis: 10 mg/kg SC, 1 vez por día, en los días 1, 2

Para piómetra a cuello abierto o cerrado: aglepristona a 10 mg/kg SC, 1 vez por día, en los días 1, 2 y 8, y cloprostenol a 1 μg/kg SC en los días 3 a 7. Las perras con piómetra a cuello cerrado o con elevada temperatura o deshidratación también deben recibir fluidoterapia intravenosa y antibióticos (por ej., amoxicilina/clavulanato, a 24 mg/kg/día en los días 1 a 5). Si la piómetra no se ha resuelto, agregar dosis de aglepristona en los dias 14 y 28 (Fieni, 2006).

FELINOS:

Para el tratamiento de la hiperplasia fibroadenomatosa mamaria:

a) 20 mg/kg de aglepristona SC, 1 vez por semana, hasta la resolución de los signos. Las gatas que presentan una frecuencia cardíaca superior a los 200 latidos/minuto deben recibir atenolol (6,25 mg totales) hasta que tal parámetro esté por debajo de ese valor, con involución de las glándulas mamarias (Gorlinger, Kooistra y col., 2002).

Controles

- Eficacia clínica.
- Para la terminación de la preñez: ecografía a los 10 días posteriores al tratamiento y al menos 30 días después del servicio.
- Efectos adversos (véase descripción anterior).

Información al cliente

- Sólo profesionales veterinarios deben manipular y aplicar este producto.
- Cuando se utiliza para la terminación de la preñez en la perra, los clientes deben comprender que la aglepristona puede tener sólo una efectividad del 95% al respecto cuando se la utiliza en tre los días 26-45.
- Se puede observar un flujo vaginal mucoide marrón unas 24 horas antes de la expulsión fetal.
- La perra puede exhibir los siguientes hallazgos luego del tratamiento: falta de apetito, excitación, inquietud o depresión, vómitos o diarrea.
- Los clientes deben recibir instrucciones de contactar al veterinario si la perra presenta un flujo vaginal purulento o hemorrágico posterior al tratamiento o si el flujo vaginal persiste 3 semanas después de realizado aquel.

Química/Sinónimos

La aglepristona es un esteroide sintético. El producto inyectable se presenta en un vehículo transparente, amarillo, oleoso no acuoso, que contiene aceite de maní y etanol. En la formulación inyectable no se ha agregado ningún agente antimicrobiano.

La aglepristona también se conoce como RU-534, Alizine® o Alizin®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La formulación inyectable de aglepristona debe ser guardada por debajo de los 25 °C y protegida de la luz. El laboratorio recomienda el uso del producto dentro de los 28 días de haber retirado la primera dosis.

Aunque no se han documentado incompatibilidades, debido a su vehículo oleoso-alcohólico no debe ser mezclado con otros medicamentos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Nota: en los EE.UU. no hay por el momento ningún producto aprobado ni disponible. En otros países es posible encontrar: Aglepristona: 30 mg/ml en frascos ampolla de 5 y 10 ml; *Alizine*®

o Alizin® (Virbac); (Rx).

La FDA puede permitir la importación legal de este medicamento para su uso en animales; para más información véase el Apéndice correspondiente a *Instrucciones para la Importación Legal de Drogas para su Uso Compasivo en los EE.UU*.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

ALBENDAZOL

Albenza®, Valbazen®

ANTIPARASITARIO

Consideraciones al recetar

- Amplio espectro contra una variedad de nematodos, cestodos y protozoarios; aprobado para su uso en bovinos y ovinos (sólo en suspensión).
- Contraindicado en casos de insuficiencia hepática, gestación, vacas lecheras lactantes.
- Puede causar efectos digestivos (incluyendo disfunción hepática) y rara vez discrasias sanguíneas (anemia aplásica).
- No usar en palomas ni en tórtolas.

Usos/Indicaciones

El albendazol está aprobado para el tratamiento de los siguientes endoparásitos del ganado (no lactante): Ostertagia ostertagi, Haemonchus spp, Trichostrongylus spp, Nematodirus spp, Cooperia spp, Bunostomum phlebotomum, Oesophagostomum spp, Dictyocaulus viviparus (adulto y L4), Fasciola hepatica (adultos) y Moniezia spp.

En las ovejas, el albendazol está aprobado para tratar a los siguientes endoparásitos: Ostertagia circumcincta, Marshallagia marshalli, Haemonchus contortus, Trichostrongylus spp, Nematodi rus spp, Cooperia spp, Oesophagostomum spp., Chibertia ovina, Dictyocaulus filaria, Fasciola hepatica, Fascioides magna, Moniezia expansa y Thysanosoma actinoides.

El albendazol es también utilizado (fuera de aprobación) en pequeños mamíferos, cabras y cerdos para el control de endoparásitos.

En los gatos se ha empleado en el tratamiento de infecciones causadas por *Paragonimus kellicotti*. En perros y gatos, el albendazol se ha utilizado en el tratamiento de la capilariasis y en los perros para el tratamiento de infecciones por *Filaroides*. También ha sido empleado en el tratamiento de las giardiasis en animales pequeños, pero la preocupación concerniente a la toxicidad de la médula ósea ha disminuido el entusiasmo en la prescripción de la droga para esta finalidad.

Farmacología/Acciones

Los agentes antiparasitarios bencimidazólicos tienen un amplio espectro de actividad contra una variedad de parásitos internos patógenos. En los parásitos susceptibles, se cree que su mecanismo de acción es romper los sistemas de transporte microtubulares intracelulares al unirse selectivamente y dañar a la tubulina, impi-

diendo la polimerización de ésta e inhibiendo la formación de microtúbulos. Los bencimidazoles también actúan en concentraciones más altas interrumpiendo las vías metabólicas dentro de los helmintos e inhibiendo las enzimas metabólicas, incluidas la malato deshidrogenasa y la fumarato reductasa.

Farmacocinética

No se hallaron datos farmacocinéticos del albendazol en el ganado, perros o gatos. Este fármaco parece tener mejor absorción oral que otros bencimidazoles. Durante un período de 9 días se recuperó alrededor del 47% de una dosis oral (como metabolitos) en la orina.

Después de la administración oral en ovejas, el compuesto madre experimentó un efecto de primer paso muy rápido, por lo cual se detectó en forma transitoria o fue indetectable en el plasma. Los metabolitos activos sulfóxido y sulfona de albendazol alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas 20 horas después de una dosis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Este fármaco no está aprobado para usar en vacas lecheras durante la lactación. El fabricante recomienda no administrarlo en vacas durante los primeros 45 días de la gestación o durante los 45 días posteriores a la separación de los toros. En los ovinos no debe ser administrado en las hembras durante los primeros 30 días de preñez o hasta después de 30 días de retirar a los carneros.

Las palomas y tórtolas pueden ser susceptibles a la toxicidad del albendazol y fenbendazol (necrosis epitelial en las criptas intestinales e hipoplasia de médula ósea).

Nueve crías de alpacas que recibieron albendazol a una dosis de 33-100 mg/kg/día (en una toma diaria) durante 4 días consecutivos, desarrollaron neutropenia y grave diarrea acuosa. Todos requirieron tratamiento y 7 de los 9 animales tratados murieron o fueron sacrificados debido a sepsis o falla multiorgánica (Gruntman y Nolen-Walston, 2006).

El albendazol debe utilizarse con cautela en personas con enfermedades hepáticas o hematológicas.

En 1984 se implicó al albendazol con un oncogen, pero estudios posteriores no pudieron demostrar ninguna actividad oncogénica o carcinogénica de la droga.

Efectos adversos

El albendazol administrado en las dosis recomendadas en el ganado bovino es bien tolerado y no causa efectos adversos significativos.

Los perros tratados con 50 mg/kg/12 horas pueden desarrollar anorexia. Los gatos que reciben albendazol para el tratamiento de *Paragonimus* pueden presentar letargia leve, depresión, anorexia y resistencia a tomar la medicación. El albendazol fue incriminado como causal de anemia aplásica en caninos, felinos y seres humanos.

Seguridad en reproducción y lactancia

El albendazol administrado al comienzo de la gestación ha causado efectos teratogénicos y embriotóxicos en ratas, conejos y ovejas. El laboratorio fabricante recomienda no administrarlo a las vacas durante los primeros 45 días de preñez y durante 45 días después de haber retirado a los toros. En los ovinos, no se debe administrar a las hembras durante los primeros 30 días de preñez o durante los 30 días posteriores al retiro de los carneros.

En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay informa-

ción adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

No se ha establecido la seguridad de la droga durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad

Las dosis de 300 mg/kg (30 veces superiores a las recomendadas) y de 200 mg/kg (20 veces las indicadas) han causado la muerte en bovinos y ovinos, respectivamente. Las dosis de 45 mg/kg (4,5 veces superiores a las recomendadas) no causaron ningún efecto adverso en los bovinos evaluados. Los gatos que recibieron 100 mg/kg/día durante 14-21 días presentaron signos de pérdida de peso, neutropenia y embotamiento mental.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo albendazol, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- CIMETIDINA. Aumenta los niveles de albendazol en bilis y los líquidos quísticos.
- DEXAMETASONA. Puede aumentar los niveles séricos de alben-
- PRAZIOUANTEL. Puede aumentar los niveles séricos de albendazol.

Posologías

CANINOS:

Para Filaroides hirthi:

- a) 50 mg/kg/12 horas, oral, durante 5 días; repetir a los 21 días. Los síntomas pueden presentar empeoramiento súbito durante el tratamiento, tal vez debido a una reacción frente a la destrucción de los parásitos (Hawkins, Ettinger y Suter, 1989).
- b) 25 mg/kg/12 horas, oral, durante 5 días; se puede repetir a las 2 semanas (también para Oslerus osleri) (Reinemeyer,

Para Filaroides osleri (también conocido como Oslerus osleri):

a) 9,5 mg/kg/12 horas durante 55 días o 25 mg/kg/12 horas, oral, durante 5 días. Repetir a las 2 semanas (Todd, Paul y DiPietro, 1985).

Para Capillaria plica:

a) 50 mg/kg/12 horas durante 10-14 días. Puede causar anorexia (Brown y Barsanti, 1989).

Para Paragonimus kellicotti:

- a) 50 mg/kg/día, oral, durante 21 días (Roberson, 1988b).
- b) 30 mg/kg/día durante 12 días (Todd, Paul y DiPietro, 1985).
- c) 25 mg/kg/12 horas, oral, durante 14 días (Reinemeyer, 1995).

Para Giardia:

- a) 25 mg/kg/12 horas, oral, 4 dosis (Barr, Bowman y col.).
- b) 25 mg/kg/12 horas, oral, durante 5 días (Barr y Bowman, 1994).
- c) 25 mg/kg/12 horas, oral, durante 2-5 días (Lappin, 2000). Para leishmaniasis:
- a) 10 mg/kg/día, oral, durante 30 días o 5 mg/kg/6 horas, oral, durante 60 días (Greene y Watson, 1998).

FELINOS:

Para Paragonimus kellicotti:

a) 50 mg/kg/día, oral, durante 21 días (Roberson, 1988b).

- b) 25 mg/kg/12 horas, oral, durante 10-21 días (Hawkins, Ettinger y Suter, 1989).
- c) 30 mg/kg/día, durante 6 días (Todd, Paul y DiPietro, 1985).
- d) 25 mg/kg cada 12 horas, oral, durante 14 días (Reinemeyer,

Para Giardia:

- a) 25 mg/kg cada 12 horas, oral, durante 5 días (Barr v Bowman, 1994).
- b) 25 mg/kg/12 horas, oral, durante 3-5 días; puede causar mielosupresión en perros y gatos (Vasilopulos, 2006).

Para trematodos hepáticos (Platynosum u Opisthorchiidae).

a) 50 mg/kg 1 vez por día, oral, hasta la desaparición de los huevos (Taboada, 1999).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para la uveítis facoclástica causada por Encephalitozoon: 30 mg/kg 1 vez por día, oral, durante 30 días, seguidos por 15 mg/kg 1 vez por día, oral, durante 30 días (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Chinchillas: para Giardia: 50-100 mg/kg 1 vez por día, oral, durante 3 días (Hayes, 2000).

BOVINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 10 mg/kg, oral (instrucciones de rótulo; Valbazen® -Pfizer).
- b) 7,5 mg/kg, oral; 15 mg/kg, oral, para trematodos hepáticos adultos (Roberson, 1988b).
- c) Para trematodos hepáticos adultos: 10 mg/kg, oral; es preferible usarlo en otoño cuando la mayor parte de los trematodos son adultos (eficacia despreciable o nula frente a formas inmaduras). Un segundo tratamiento en invierno puede ser beneficioso (Herd, 1986b).
- d) Para cestodos gastrointestinales: 10 mg/kg, oral (Herd, 1986a).

PORCINOS:

Para parásitos susceptibles:

a) 5-10 mg/kg oral (Roberson, 1988b).

OVINOSY CAPRINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 7,5 mg/kg, oral (0,75 ml de suspensión/12,5 kg de peso corporal). (Indicaciones en el prospecto; Valbazen® suspensión -Pfizer).
- b) 7,5 mg/kg, oral; 15 mg/kg bucal para trematodos hepáticos adultos (Roberson, 1988b).
- c) Para trematodos hepáticos adultos en ovinos: 7,6 mg/kg (Paul, 1986).
- d) Para tratamiento de nematodos en ovinos: 3 ml de suspensión/45 kg, oral (Bulgin, 2003).

AVES:

a) Rátidas: con la suspensión: 1 ml/22 kg de peso corporal, 2 veces por día durante 3 días; repetir en 2 semanas. Eficaz contra parásitos flagelados y tenias (Jenson, 1998).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos si se emplea en especies para las cuales no está aprobado o en dosis superiores a las recomendadas.

■ Considerar la supervisión con hemograma completo y niveles de enzimas hepáticas (cada 4-6 semanas) durante el tratamiento prolongado (>1 mes).

Información al cliente

- Agitar bien antes de administrar.
- Contactar con el veterinario ante la aparición de efectos adversos (por ej., vómitos, diarrea, esclerótica/mucosas o piel amarillentas).

Química/Sinónimos

Este antihelmíntico bencimidazólico tiene relación estructural con el mebendazol y peso molecular de 265. Es insoluble en agua y soluble en alcohol.

El albendazol también se conoce como: albendazolum, SKF-62979, *Valbazen*® o *Albenza*®; se encuentran disponibles muchos nombres comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

La suspensión de albendazol se debe almacenar a temperatura ambiente (15-30 °C); protegerla del congelamiento. Agitar antes de usarla. La pasta debe ser guardada a temperatura ambiente controlada (15-30 °C); protegerla del congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Albendazol suspensión: 113,6 mg/ml (11,36%) en 500 ml, 1 y 5 litros; *Valbazen*® *Suspension* (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para empleo en bovinos (no utilizar en vacas durante los primeros 45 días de gestación o durante los 45 días posteriores a la separación de los toros o en vacas en edad fértil) y en ovinos (no administrar a las hembras durante los primeros 30 días de preñez o durante los 30 días posteriores al retiro de los carneros). Suspensión de la administración del producto para faena = 27 días en bovinos y 7 días en ovinos, en las dosis aprobadas. El tiempo de suspensión de administración para producción de leche no se ha establecido, por lo cual no se debe administrar en vacas lecheras de edad reproductiva.

Albendazol en pasta: 30% en 205 g; *Valbazen*® (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para empleo en bovinos (no utilizar en vacas durante los primeros 45 días de gestación o durante los 45 días posteriores a la separación de los toros o en vacas en edad fértil). Suspensión de la administración del producto para faena = 27 días en las dosis aprobadas. El tiempo de suspensión de administración para producción de leche no se ha establecido, por lo cual no se debe administrar en vacas lecheras de edad reproductiva.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Albendazol tabletas de 200 mg: *Albenza*® (SmithKline Beecham); (Rx).

ALBUTEROL, SULFATO DE

Salbutamol, Proventil®, Ventolin®

AGONISTA BETA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Se emplea en especial como broncodilatador, bucal o mediante inhalación.
- Usar con cautela en pacientes con arritmias o disfunción cardíacas, trastornos convulsivos, hipertensión o hipertiroidismo.
- ▶ Puede ser teratogénico (en dosis elevadas) o retrasar el trabajo de parto.

Usos/Indicaciones

El albuterol se emplea en especial en perros y gatos debido a sus efectos sobre el músculo liso bronquial para aliviar el broncoespasmo o la tos. También puede emplearse como broncodilatador en caballos.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros agonistas β , el albuterol estimularía la producción de AMP cíclico mediante la activación de la adenil ciclasa. Este fármaco ejerce actividad agonista β_2 predominante (relaja el músculo liso bronquial, uterino y vascular). Cuando se emplea en las dosis habituales, posee mínima actividad agonista β_1 (cardíaca). Los beta-adrenérgicos pueden promover el desplazamiento del potasio desde el suero al espacio intracelular, tal vez mediante la estimulación de la Na⁺-K⁺-ATPasa. Puede producir reducciones transitorias de los niveles séricos normales o elevados de potasio.

Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de este agente no se estudiaron de manera completa en animales domésticos. En general, el albuterol tiene absorción rápida y adecuada tras su administración oral. Los efectos tienen lugar a los 5 minutos de la inhalación y a los 30 minutos de la administración oral (por ej., tabletas). No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero cruza la placenta. El efecto persiste 3 a 6 horas tras la inhalación y hasta 12 horas (de acuerdo con la forma posológica) después de la administración oral. El fármaco sufre metabolismo hepático extenso, en especial para formar el metabolito inactivo albuterol 4'-O-sulfato. Después de la administración oral, la vida media sérica en seres humanos es de 2.7-5 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El albuterol está contraindicado en pacientes hipersensibles al fármaco. Se debe emplear con cautela en pacientes con diabetes, hipertiroidismo, hipertensión, trastornos convulsivantes o enfermedad cardíaca (en especial con arritmias concurrentes).

El uso durante el estadio final de la preñez puede inhibir las contracciones uterinas.

Efectos adversos

La mayor parte de los efectos adversos están relacionados con la dosis y son los que se esperarían con los agentes simpaticomiméticos, como aumento de la frecuencia cardíaca, temblores, excitación del sistema nervioso central (nerviosismo) y vértigo. Estos efectos suelen ser transitorios y leves y en general no requieren in-

terrumpir el tratamiento. Pueden reducir los valores séricos de potasio; rara vez se requiere suplementación con potasio.

A algunos gatos no les gusta el "silbido" que se produce durante el accionar del inhalador dosificante o el gusto que tiene el conjunto droga/vehículo.

Seguridad en reproducción y lactancia

El albuterol en dosis muy elevadas es teratogénico en roedores. Durante la gestación sólo se debe emplear (de manera particular las formas posológicas orales) cuando los beneficios potenciales son superiores a los riesgos. Al igual que algunos otros agonistas β, su administración oral puede retrasar el trabajo de parto. En los pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosificación significativa tras la administración sistémica (o cuando el perro muerde el envase) pueden incluir arritmias (bradicardia, taquicardia, bloqueo cardíaco, extrasístoles), hipertensión, fiebre, vómitos, midriasis y estimulación del sistema nervioso central (SNC). También puede producir hipopotasemia. Ante la ingestión reciente de una sobredosis oral en animales que no desarrollan efectos cardíacos o del SNC significativos, el manejo puede ser similar al de otras sobredosis (vaciar el intestino, administrar carbón activado y un catártico). Si las arritmias cardíacas requieren tratamiento se puede usar un agente beta-bloqueante (por ej., atenol, metoprolol), pero podría desencadenar broncoconstricción. La DL₅₀ oral en ratas es superior a 2 g/kg. Contactar con un centro de toxicología para obtener más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo albuterol, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS (por ej., propranolol). Pueden antagonizar la acción del albuterol.
- DIGOXINA. El albuterol puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.
- ANESTÉSICOS INHALATORIOS (por ej., halotano, isoflurano, metoxiflurano). El albuterol puede predisponer al paciente a arritmias ventriculares, en particular en aquellos con enfermedad cardíaca preexistente (usar con cautela).
- OTRAS AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS. Usadas junto con albuterol, pueden aumentar el riesgo de desarrollar efectos cardiovasculares no deseados.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS O INHIBIDORES DE LA MONO-AMINO OXIDASA. Pueden potenciar los efectos cardiovasculares del albuterol.

Posologias

■ CANINOS:

ADVERTENCIA: numerosas fuentes de información más antiguas establecen que la dosis oral es de 50 mg/kg/8 horas, que corresponde a una obvia sobredosis y no debe usarse. Una dosis oral más razonable para perros es: 0,05 mg/kg (50 µg/kg) cada 8-12 horas.

- a) 0,05 mg/kg (50 μg/kg) cada 8 horas, oral (Johnson, 2000).
- b) 0,02 mg/kg/12 horas, oral, durante 5 días; si no hay mejoría y no se produjeron efectos adversos aumentar hasta 0,05 mg/kg/8-12 horas, oral. Si el paciente responde, reducir hasta la dosis más baja efectiva (Church, 2003).
- c) Para inhalación, en un perro de 27 kg: 0,5 ml de la solución al 0,5% para nebulización en 4 ml de solución salina nebulizada cada 6 horas (McConnell y Hughey, 1992).

FELINOS

a) Para broncodilatación en asma felina utilizando el aerosol (90 μg/aplicación) con inhalador y máscara adecuada:

Para síntomas leves administrar 1 aplicación de albuterol, según se requiera, con 1 aplicación de 110 µg de fluticasona, cada 12 horas.

Los síntomas moderados pueden ser tratados con albuterol (1 aplicación según sea necesario), con un curso de 5 días de prednisona (1 mg/kg/día, oral) y fluticasona (220 µg/12

Los gatos muy afectados deben ser tratados de emergencia con oxígeno, dosis IV de glucocorticoide y albuterol (1 aplicación de 90 µg, cada 30 minutos según se requiera).

La terapia crónica consiste en fluticasona (220 µg/12 horas), albuterol (90 µg, según se requiera) y prednisona (1 mg/kg, día por medio) (Dowling, 2003b).

b) Ante signos intermitentes (no diarios) (por ej., respiración dificultosa, aumento de tos o de la frecuencia ventilatoria y del esfuerzo ventilatorio en reposo) del asma felina: realizar dos aplicaciones inhaladas con el espaciador apropiado (por ej., Aerokat), 2 veces por día; el gato debe ventilar a través de la máscara y espaciar las aplicaciones 7-10 segundos. Se debe ver un efecto clínico positivo a los 5-10 minutos. Se puede usar cada media hora durante 2-4 horas en momentos de crisis (Padrid, 2006).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI-UCGFS)

- a) 8 μg/kg/12 horas, oral (Enos, 1993).
- b) 2-3 µg/kg mediante inhalación usando una mascarilla especial y un espaciador (Aeromask® y Aerovent®) (Foreman,
- c) Para la enfermedad obstructiva recurrente de las vías aéreas: 0,8-2 µg/kg con inhalador de dosis medida (Lavoie, 2003).
- d) Para la broncodilatación de acción corta: 450-900 µg (5-10 aplicaciones) según se requiera, no superar las 4 veces/semana a menos que se acompañe con un glucocorticoide (Mazan, 2003).
- e) Para la enfermedad obstructiva crónica recurrente de las vías aéreas: 360 μg (4 aplicaciones por inhalación), según sea necesario. Se desarrolla tolerancia con rapidez si se utiliza como único tratamiento (Rush, 2006a).

Controles

- Mejoría de los síntomas clínicos; auscultación, gases en sangre (si está indicado).
- Frecuencia cardíaca, ritmo cardíaco (si es necesario).
- Potasemia, al comienzo del tratamiento en animales susceptibles a la hipopotasemia.

Información al cliente

■ Contactar con el veterinario si el estado del animal se deteriora o presenta enfermedad aguda.

■ Si se utiliza en aerosol, agitar bien antes de usar. Asegurarse de cómo administrar apropiadamente el producto para maximizar su efecto. No punzar ni usar cerca de una llama; no permitir la exposición a temperaturas superiores a 48,9 °C. Mantener fuera del alcance de los niños y las mascotas.

Química/Sinónimos

Esta amina simpaticomimética sintética, se presenta como polvo cristalino blanco casi insípido. Es soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol; 1 mg de albuterol equivale a 1,2 mg de sulfato de albuterol.

El sulfato de albuterol también se conoce como: hemisulfato de salbutamol, sulfato de salbutamol o salbutamoli-sulfas; existen muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos de sulfato de albuterol para administración oral se deben almacenar a temperaturas de 2 a 30 °C. El aerosol para inhalación se debe almacenar a temperatura ambiente; las temperaturas superiores a 48,9 °C deben evitarse para no romper el envase. Los nebulizadores al 0,5% se almacenan a temperatura ambiente y los de 0,083% en el refrigerador. Descartar las soluciones si cambian de color.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha clasificado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Albuterol, tabletas de 2 y 4 mg; *Proventil®*, (Schering); genérico; (Rx).

Albuterol, tabletas de liberación extendida: 4 y 8 mg; VoSpire® ER (Odyssey); (Rx).

Albuterol, jarabe 2 mg (como sulfato) por cada 5 en 473 y 480 ml; *Proventil*® (Schering); genérico; (Rx).

Albuterol, aerosol: cada aplicación libera 90 µg de albuterol, en envases de 6,7; 6,8; 8,5; 17 y 18 mg; *Proventil*® (Schering); *Albuterol HFA*® y *ProAir HFA*® (Ivax); *Proventil HFA*® (Key); *Ventolin HFA*® (GlaxoSmithKline); genérico; (Rx). **Nota:** al momento de esta escritura (2007), los laboratorios productores de aerosoles con albuterol estaban haciendo un cambio de los propelentes tipo CFC a propelentes HFA no dañinos para el ozono. A pesar de que estas formulaciones han mostrado ser efectivas, no son consideradas genéricamente equivalentes a los productos con CFC. Se puede requerir el ajuste de la dosis.

Albuterol, solución para inhalación: solución al 0,021% libre de preservante (0,63 mg -como sulfato- por cada 3 ml), 0,042% libre de preservante (1,25 mg -como sulfato- en 3 ml), 0,083% (2,5 mg -como sulfato- en 3 ml) y 0,5% (5 mg -como sulfato- por ml) en frascos de 0,5; 3 o 20 ml; *Proventil*® (Schering); *AccuNeb*® (Dey); genérico; (Rx).

También está disponible en aerosol por 14,7 μg con inhalador dosificador conteniendo 18 μg de bromuro de ipratropium (un anticolinérgico para inhalación) y 103 μg de sulfato de albuterol por cada dosis de aspiración; *Combivent*® (B-I); (Rx) y 3 ml en solución para inhalación conteniendo 0,5 mg de bromuro de ipratropium y 3 mg de albuterol, *DuoNeb*® (Dey); (Rx).

ALENDRONATO SÓDICO

Fosamax®

BISFOSFONATO ORAL, INHIBIDOR DE LA RESORCIÓN ÓSEA

Consideraciones al recetar

- Bisfosfonato para administración oral, que reduce la resorción osteoclástica.
- Potencialmente muy útil para las hipercalcemias refractarias, lesiones resortivas odontoclásticas felinas y osteosarcoma.
- Experiencia clínica muy limitada con el uso de esta droga en los animales; el perfil de los efectos adversos, las dosificaciones, etc. pueden sufrir cambios significativos con más experiencia e investigación clínica.
- ▶ Pueden causar erosiones esofágicas; el riesgo no está claro en perros y gatos.
- La dosificación segura puede ser difícil y la biodisponibilidad se ve afectada en forma adversa por la presencia de alimento, etc.
- ▶ El costo puede ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

El uso de alendronato en los pequeños animales ha sido limitado, pero puede probar ser útil para el tratamiento de la hipercalcemia refractaria en perros y gatos, las lesiones resortivas odontoclásticas felinas y como tratamiento adyuvante en el osteosarcoma.

Farmacología/Acciones

El alendronato, al igual que otros bisfosfonatos, inhibe la resorción osteoclástica por medio de la inhibición de la función osteoclástica después de unirse a la hidroxiapatita del hueso. Las acciones secundarias que pueden contribuir a la utilidad terapéutica en las neoplasias osteogénicas incluyen la promoción de apoptosis y la inhibición de la osteoclastogénesis, la angiogénesis y la proliferación de la célula cancerosa.

Farmacocinética

Los valores específicos de la farmacocinética de esta droga son limitados para el perro y, aparentemente, no están disponibles para gatos. La biodisponibilidad oral en todas las especies estudiadas es inferior al 2%. En las personas, el alendronato sódico tiene una biodisponiblidad oral muy baja (<1%) y la presencia de alimento puede reducir aun más hasta cantidades despreciables. En las mujeres, tomando el medicamento con café o jugo de naranja se reduce la biodisponiblidad en un 60% al compararlo con su ingestión con agua.

La droga es absorbida con rapidez hacia el hueso o es excretada por orina. Se ha documentado que no presenta un alto grado de unión con las proteínas plasmáticas en los perros pero sí en las ratas. Aparentemente, el alendronato se acumula en las superficies dentales subgingivales y el hueso alveolar limitante. Las concentraciones plasmáticas son casi indetectables después de la dosificación terapéutica.

El alendronato no es metabolizado y la droga captada por el hueso es eliminada lentamente. Se estima que la vida media de eliminación final en los perros es de, aproximadamente, 1000 días y, en las personas, de casi 10 años; sin embargo, una vez que se incorpora al hueso, el alendronato no es más activo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El alendronato está contraindicado en las personas con anormalidades esofágicas (por ej., estrechamientos, acalasia) que causan un vaciado esofágico demorado y en aquellos que no pueden pararse o sentarse derechos durante 30 minutos después de la administración. Hasta el presente, no se cree que los pequeños animales necesiten permanecer parados después de su uso. Debido a la falta de experiencia, esta droga no se recomienda en personas con disfunción renal grave (depuración de creatinina <35 ml/min). Tampoco se la debe usar en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a la misma.

El empleo de alendronato en los pequeños animales debe ser considerado como experimental hasta el momento. Las limitadas investigaciones y experiencia, las preguntas acerca de la dosificación, los riesgos de irritación o ulceración esofágica y el costo del medicamento son todos posibles factores que obstaculizan su utilidad terapéutica.

Efectos adversos

Hay poca información sobre los efectos adversos específicos publicados para perros y gatos. En las personas, el alendronato puede causar irritación y erosiones en el tracto digestivo superior. Informes anecdóticos sobre malestar gastrointestinal, vómitos e inapetencia han sido registrados en perros que recibieron esta droga. Se ha sugerido que después de la administración, el caminar o jugar con el perro durante 30 minutos puede reducir la incidencia de problemas esofágicos. En los gatos, se recomienda untar los labios con manteca después de dar el medicamento para inducir salivación y reducir el tiempo de tránsito esofágico.

Otros posibles efectos adversos a considerar incluyen osteonecrosis de la mandíbula y dolor musculoesquelético.

Seguridad en reproducción y lactancia

El alendronato a dosis de 2 mg/kg en las ratas disminuyó la tasa de sobrevida posimplante y a 1 mg/kg la ganancia de peso en cachorros sanos. Dosis más altas (10 mg/kg) causaron una osificación fetal incompleta en varios tipos de huesos. En las personas, la FDA considera a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado efectos adversos sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal y no hay estudios adecuados en personas.)

A pesar de que no se sabe si el alendronato ingresa a la leche materna, no sería esperable que se encuentren cantidades medibles de la droga en la leche o que se absorba una cantidad singificativa en los lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se observó un efecto letal en perros que recibieron hasta 200 mg/kg, pero en ratones y ratas que recibieron una dosis de inicio de 966 y 552 mg/kg, respectivamente, el resultado fue fatal. Los efectos adversos en asociación con sobredosis incluyeron hipocalcemia, hipofosfatemia y reacciones gastrointestinales superiores.

Una sobredosis recientemente ingerida debe ser tratada por medio de la administración oral de antiácidos o leche, para que se unan a la droga y disminuya su absorción. No inducir vómito. Controlar la concentración sérica de calcio y fósforo y dar el tratamiento de apoyo que se requiere.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo alendronato, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- ASPIRINA. Aumenta el riesgo de efectos adversos gastrointestinales superiores.
- PRODUCTOS ORALES O ALIMENTICIOS QUE CONTIENEN CAL-CIO. Es probable que se produzca una disminución significativa de la biodisponibilidad oral del alendronato.
- RANITIDINA (vía IV). En un estudio realizado en personas, la biodisponibilidad oral del alendronato aumentó 2 veces.
- AINE. Las personas que están tomando AINE y alendronato no tuvieron mayor riesgo de reacciones adversas gastrointestinales que cuando tomaron AINE junto con un placebo.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones o puntos específicos a considerar en el laboratorio.

Posologías

CANINOS:

a) Para hipercalcemia refractaria: 0,5-1 mg/kg, oral, 1 vez por día (Davies, 2005).

FELINOS:

- a) Para las lesiones resortivas odontoclásticas: 3 mg/kg/12 horas, oral (Gores, 2004). Nota: en la actualidad, el uso para esta indicación es muy controvertido (Plumb, 2006).
- b) Para la hipercalcemia idiopática (después de haber intentado cambios en la dieta): se comienza con 2 mg/kg, oral, 1 vez por semana. La mayoría de los gatos responden a una dosis total de 10 mg. Administrar al menos 6 ml de agua después de suministrar el fármaco y untar los labios con manteca para aumentar la salivación y el tránsito. La eficiencia del tratamiento se advertirá en 3-4 semanas. Controlar la concentración sérica de calcio ionizado (Chew y Green, 2006).

Controles

- Calcio sérico ionizado.
- Efectos adversos gastrointestinales. Nota: dependiendo del diagnóstico (por ej., hipercalcemia, tratamiento adyuvante para osteosarcoma o lesiones resortivas odontoclásticas felinas) se puede necesitar la supervisión de los electrólitos séricos (calcio total, fósforo, potasio, sodio) o los signos asociados con la enfermedad.

Información al cliente

- Informar a los clientes respecto a la naturaleza experimental del uso de esta droga en pequeños animales.
- Puede causar erosiones esofágicas; no está claro el nivel de riesgo para gatos y perros. Asegurarse de que se consuma líquido después de la administración de la droga y, de manera ideal, que el animal no reciba alimento durante al menos 30 minutos posteriores a la dosificación. Véase Efectos adversos para sugerencias respecto a minimizar los riesgos en perros y gatos.

Ouímica/Sinónimos

El alendronato sódico es un análogo sintético del pirofosfonato con el nombre químico de: (4-amino-1-hidroxi-1-fosfono-butil) ácido fosfónico. Un miligramo es soluble en 1 litro de agua.

El alendronato también se conoce como: ácido alendrónico, Acide Alendronique, Acido alendronico, Acidum Alendronicum, Adronat®, Alendros®, Arendal®, Onclast® o Fosamax®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de alendronato deben guardarse en recipientes bien cerrados a temperatura ambiente. La solución oral debe ser almacenada a temperatura ambiente; no congelar.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Alendronato sódico en tabletas: 5, 10, 35, 40 y 70 (como droga base): Fosamax® (Merck); (Rx).

Alendronato en solución oral: 70 mg (como droga base) en 75 ml; con sabor a frambuesa; *Fosamax*® (Merck); (Rx).

ALFENTANILO, CLORHIDRATO DE

Alfenta®

ADYUVANTE ANESTÉSICO OPIOIDE

Consideraciones al recetar

- Inyectable, opioide potente que puede ser empleado como adyuvante anestésico, de manera particular en felinos.
- Experiencia veterinaria marginal y escasa información publicada disponible para extraer conclusiones sobre su empleo apropiado en las especies veterinarias.
- Depresión respiratoria y del sistema nervioso central (SNC), relacionadas con las dosis, tienden a ser los efectos adversos más observados.
- Se pueden necesitar ajustes posológicos en pacientes gerontes y en aquellos con enfermedad hepática.
- Sustancia controlada clase II; relativamente costosa.

Usos/Indicaciones

Analgésico opioide, el alfentanilo puede ser de utilidad para la anestesia, analgesia o sedación similar al fentanilo pero, en general, se prefiere a este último debido a la experiencia adicional con su empleo en los pacientes veterinarios y su costo. El alfentanilo puede ser particularmente útil en gatos como tratamiento adyuvante durante la anestesia, a los ejectos de reducir las concentraciones de otros anestésicos (propofol, isoflurano).

Farmacología/Acciones

El alfentanilo es un poderoso opioide mu con las propiedades sedantes, analgésicas y anestésicas esperadas. Cuando se comparan las potencias analgésicas, 0,4-0,8 mg de alfentanilo equivalen a 0,1-0,2 mg de fentanilo y, aproximadamente, a 10 mg de morfina, cuando todos son inyectados por vía IM.

Farmacocinética

La farmacocinética del alfentanilo ha sido estudiada en el perro. El volumen de distribución de estado estable es casi 0,56 L/kg, la de-

puración es de aproximadamente 30 ml/kg/minuto y la vida media terminal es de alrededor de 20 minutos.

En las personas, el comienzo de la acción anestésica se produce dentro de los 2 minutos posteriores a la administración IV, y a los 5 minutos de la inyección IM. Los efectos máximos se presentan a los 15 minutos después de la dosificación IM. La droga tiene un volumen de distribución de 0,4-1 L/kg. Casi el 90% de la droga está unida a proteínas plasmáticas. El alfentanilo es metabolizado primariamente en el hígado pasando a metabolitos inactivos que son excretados por los riñones; apenas el 1% de la droga se excreta sin modificaciones en orina. La depuración corporal total en personas varía de 1,6 a 17,6 ml/kg/minuto. La depuración disminuye casi a un 50% en los pacientes con cirrosis alcohólica o en los obesos y en aproximadamente el 30% de los pacientes gerontes se encuentra reducida. La vida media de eliminación en personas es de casi 100 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El alfentanilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este u otros opioides. Debido a la potencia de la droga y la posibilidad de efectos adversos significativos, sólo debería ser empleado en situaciones en las que los signos vitales del paciente puedan estar bajo supervisión constante. Es factible que se necesite la reducción inicial de la dosis en gerontes o pacientes debilitados, de manera particular en aquellos con depresión de la función cardiopulmonar.

Efectos adversos

Los efectos adversos se relacionan, en general, con la dosis y son compatibles con aquellos de los agonistas opioides. La depresión respiratoria y/o del SNC son los efectos observados con mayor frecuencia. En las personas, puede presentarse bradicardia, que por lo general responde a los agentes anticolinérgicos. La rigidez del músculo esquelético relacionada con la dosis no es inusual y, en la mayoría de los casos, se emplean bloqueantes neuromusculares. Rara vez el alfentanilo ha sido vinculado con asistolia, hipercarbia y reacciones de hipersensibilidad.

La depresión respiratoria o del SNC puede ser exacerbada si el alfentanilo es administrado con otros medicamentos que puedan inducir tales efectos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza al alfentanilo como una droga C para el empleo durante la gestación. (Los estudios en animales de mostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) Si el alfentanilo es administrado por vía sistémica a la madre cerca del parto, los fetos pueden mostrar alteraciones del comportamiento (hipotonía, depresión) asociadas con los opioides. Si bien las dosis elevadas administradas durante 10-30 días en animales de laboratorio se asociaron con embriotoxicidad, no se sabe si esto es el resultado de efectos directos de la droga o una secuela de la toxicidad materna secundaria a la disminución de la ingesta de alimento y agua.

Los efectos del alfentanilo sobre la lactación o su seguridad para el lactante no están bien definidos, pero es poco probable que tenga un impacto significativo durante los procedimientos anestésicos llevados a cabo en la madre.

Sobredosificación/Toxicidad agua

La sobredosis IV notoria puede ocasionar colapso circulatorio, edema pulmonar, convulsiones, paro cardíaco y muerte. Las sobredosis menos pronunciadas pueden inducir depresión respira-

toria y del SNC, coma, hipotensión, flaccidez muscular y miosis. El tratamiento es una combinación de terapia de apoyo (según sea necesario) y la administración de un opioide antagonista, como la naloxona. Aunque el alfentanilo tiene una vida media relativamente corta, se pueden requerir múltiples dosis de naloxona. Debido a la potencia de la droga, se recomienda el empleo de jeringa de tuberculina para la medición de dosis menores a 1 ml, con un sistema de cálculo y medición posológicos de doble control.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo alfentanilo, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- DROGAS QUE INHIBEN LA ISOENZIMA HEPÁTICA CYP3A4 (como eritromicina, cimetidina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol o diltiazem). Pueden aumentar la vida media y disminuir la depuración del alfentanilo, conduciendo a un efecto prolongado y a un aumento del riesgo de depresión respiratoria.
- DROGAS QUE DEPRIMEN LA FUNCIÓN CARDÍACA O REDUCEN EL TONO VAGAL (como beta-bloqueantes u otros agentes anestésicos). Pueden producir bradicardia o hipotensión si son usadas conjuntamente con el alfentanilo.

Consideraciones de laboratorio

■ Los pacientes que reciben opioides pueden tener aumentada la concentración plasmática de amilasa o lipasa, secundariamente al incremento de la presión en vías biliares. Estos valores pueden ser poco confiables durante 24 horas luego de la administración del alfentanilo.

Posologías

(Nota: en pacientes muy obesos, las dosis se basan en el peso corporal magro.)

CANINOS:

Como premedicación:

a) 5 μg/kg de alfentanilo con 0,3-0,6 mg de atropina IV, 30 segundos antes de inyectar el propofol, puede disminuir la dosis de inducción necesaria de este último a 2 mg/kg, pero la apnea puede aún ocurrir (Hall, Clarke y col., 2001b).

Como suplemento analgésico para la anestesia:

- a) 2-5 μg/kg IV, cada 20 minutos (Hall, Clarke y col., 2001b).
- b) Para la analgesia intraquirúrgica en pacientes con enfermedad intracraneana: 0,2 μg/kg/min (Raisis, 2005).

Controles

- Eficacia anestésica y/o analgésica.
- Frecuencias cardíaca y respiratoria.
- Oximetría de pulso u otros métoc. 3 para medir la oxigenación de la sangre cuando se utiliza con fines anestésicos.

Información al cliente

El alfentanilo es un potente opioide que sólo debería ser utilizado por profesionales en circunstancias en las que sea factible la supervisión adecuada del paciente.

Química/Sinónimos

Anestésico-analgésico opioide fenilpiperidina relacionado con el fentanilo, el clorhidrato de alfentanilo se presenta como un polvo blanco a casi blanco. Es libremente soluble en alcohol, agua, cloroformo o metanol. La inyección disponible en el comercio tiene un

pH de 4-6 y contiene cloruro de sodio para darle isotonicidad. El alfentanilo es más liposoluble que la morfina, pero menos que el fentanilo.

El alfentanilo también se conoce como: alfentanyl, *Alfenta*®, *Fanaxal*®, *Fentalim*®, *Limifen*® o *Rapifen*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El alfentanilo inyectable se debe guardar protegido de la luz y a temperatura ambiente. En concentraciones de hasta 80 µg/ml, el alfentanilo ha demostrado ser **compatible** con solución salina normal, D_5 en solución salina normal, la D_5 en agua y Ringer lactato.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha clasificado a esta droga como una sustancia clase 1. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Alfentanilo (clorhidrato) para inyección: 500 μg/ml en ampollas de 2, 5, 10 y 20 ml; libre de preservantes; *Alfenta*® (Akorn); Alfentanil (clorhidrato) (Abbott); (Rx, C-II).

Almidón hidroxietilo - Véase Hetalmidón

ALOPURINOL

Zyloprim®

INHIBIDOR DE LA XANTINO OXIDASA; ANÁLOGO DE LA PURINA

Consideraciones al recetar

- Se emplea para reducir los niveles de ácido úrico en perros, gatos, reptiles y aves, y como alternativa para el tratamiento de la leishmaniasis y la tripanosomiasis en caninos.
- Administrar con cautela (puede ser necesario ajustar la dosis) en pacientes con disfunción renal o hepática.
- Contraindicado en el gavilán de cola roja y debe ser usado con cuidado, si es que se lo usa, en otras rapaces.
- Puede ser necesario modificar la dieta, disminuyendo el contenido de purina.
- Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales, pero también pueden producirse efectos renales y hepáticos.
- Numerosas posibles interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Las indicaciones veterinarias principales del alopurinol se asocian con la profilaxis de la formación recurrente de urolitos de ácido úrico y de oxalato de calcio hiperuricosúricos en animales pequeños. También se lo ha empleado como una prueba en el tratamiento de la gota en mascotas aviares y reptiles.

El alopurinol se ha recomendado como tratamiento alternativo de la leishmaniasis canina. A pesar de su eficacia clínica aparente, no elimina al parásito cuando se emplean las dosis habituales en la mayoría de los perros. Puede ser de utilidad en el tratamiento de la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas-Mazza).

Farmacología/Acciones

Tanto el alopurinol como su metabolito, el oxipurinol, inhiben a la enzima xantino oxidasa, que es la responsable de la conversión de las oxipurinas (por ej., hipoxantina, xantina) en ácido úrico. También puede inhibir a las enzimas microsomales hepáticas. Este compuesto no incrementa la excreción renal de ácido úrico ni posee propiedades antiinflamatorias o analgésicas.

El alopurinol es metabolizado por la *Leishmania* a una forma inactiva de inosina, la que es incorporada en el ARN del microorganismo, conduciendo a la defectuosa formación de una proteína y de la síntesis de ARN.

Al inhibir la enzima xantino oxidasa, el alopurinol también puede anular la formación de radicales de anión superóxido, lo que confiere protección contra el estado de shock hemorrágico y la isquemia miocárdica en condiciones de laboratorio. El uso clínico de este fármaco para estas indicaciones requiere más investigaciones.

Farmacocinética

En el Dálmata, la tasa de absorción tiene variación individual. Los niveles máximos se presentan 1-3 horas después de la administración oral. La vida media de eliminación es de casi 2,7 horas. En los perros, no necesariamente Dálmatas, la vida media sérica del alopurinol es de, aproximadamente, 2 horas y la del oxipurinol es de 4 horas. El alimento parece no modificar la absorción del alopurinol.

En los caballos, la biodisponibilidad oral del alopurinol es reducida (casi 15%). El alopurinol se convierte con rapidez en oxipurinol en esta especie, ya que su vida media de eliminación es de alrededor de 5-6 minutos. El oxipurinol tiene una vida media de 1,1 horas en los caballos.

Tras la administración de una dosis por vía oral en las personas, la absorción gastrointestinal del alopurinol se acerca al 90% y, el alopurinol y el oxipurinol alcanzan sus niveles máximos al cabo de 1,5 y 4,5 horas, respectivamente.

El alopurinol se distribuye en el agua corporal total pero los niveles en el sistema nervioso central (SNC) son de sólo el 50% de los hallados en otros sitios. El alopurinol y el oxipurinol no se unen a las proteínas plasmáticas, pero ambos se excretan en la leche.

La xantino-oxidasa metaboliza al alopurinol y lo convierte en oxipurinol. En las personas, la vida media del alopurinol es de 1-3 horas y para el oxipurinol es de 18-30 horas. La vida media de estos compuestos es más prolongada en los pacientes con deterioro de la función renal y ambos compuestos son dializables.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El alopurinol está contraindicado en los pacientes hipersensibles al fármaco y que desarrollaron una reacción grave en un tratamiento previo. Se debe emplear consciuente a cautela y bajo supervisión estricta en pacientes con disfunción renal o hepática. En casos con insuficiencia renal, es preciso reducir la dosis y aumentar los controles.

Parece que los gavilanes de cola roja son sensibles a los efectos del alopurinol. La dosis de 50 mg/kg, oral, 1 vez por día, causó signos clínicos de vómitos e hiperuricemia con disfunción renal. La dosis de 25 mg/kg, oral, 1 vez por día, fue segura pero no fue efectiva para reducir la concentración plasmática del ácido úrico.

Efectos adversos

Los efectos adversos son, aparentemente, poco frecuentes con el alopurinol cuando se administran dietas pobres en purinas. Hay un informe de un perro que desarrolló anemia hemolítica y neuropatía trigeminal mientras recibía alopurinol. Se han formado capas de xantina alrededor de urolitos de urato de amonio en perros que habían sido alimentados con dietas conteniendo purinas. Cuando se requiere la administración de la droga a largo plazo se deberán considerar la reducción de los precursores de purinas en la dieta y de la dosis.

En las personas se han comunicado varios efectos adversos, incluyendo malestar gastrointestinal, mielosupresión, erupciones cutáneas, hepatitis y vasculitis. Las personas con disfunción renal tienen riesgo de experimentar un mayor deterioro de la función renal y otros efectos adversos graves, a menos que se reduzca la dosis. Hasta que se realicen más estudios en perros con deterioro de la función renal, este fármaco deberá usarse con cautela y en dosis más bajas.

Seguridad en reproducción y lactancia

Si bien la seguridad del alopurinol durante la gestación no se ha establecido, las dosis hasta 20 veces superiores a la normal en roedores no causaron reducción de la fertilidad. Se informaron casos de infertilidad masculina en seres humanos, pero aún no fue posible establecer un efecto causal. En los pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

El alopurinol y el oxipurinol pueden ser excretados en la leche; emplearlo con cautela cuando es administrado en madres en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El vómito es común en los perros a una dosis de más 100 mg/kg, según la base de datos de la APCC. Una persona que ingirió 22,5 g no desarrolló una toxicidad importante. La DL_{50} oral en ratones es de 78 mg/kg.

Hubo 27 exposiciones al alopurinol registradas en la ASPCA-APCC (Centro de Control de Intoxicación Animal; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 25 fueron perros, y 2 de ellos mostraron signos clínicos; los otros 2 casos eran gatos que no mostraron síntomas. Los hallazgos registrados comúnmente (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron vómitos y taquicardia.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo alopurinol, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- AMINOFILINA o TEOFILINA. Grandes dosis de alopurinol pueden disminuir el metabolismo aumentando, de esta forma, sus niveles séricos.
- AMOXICILINA o AMPICILINA. En las personas, el uso concomitante de alopurinol ha sido implicado en una mayor presentación de erupciones cutáneas; la importancia de esta interacción en veterinaria se desconoce.
- AZATIOPRINA o MERCAPTOPURINA. El alopurinol puede inhibir el metabolismo y aumentar la toxicidad; si es necesario el uso concurrente, se deberá reducir la dosis de los agentes antineoplásicos/inmunosupresores en un primer momento en un 25-33% de la usual y luego ajustarla, dependiendo de la respuesta del paciente.
- CLORPROPAMIDA. El alopurinol puede aumentar los riesgos de hipoglucemia y reacciones hepatorenales.

- CICLOFOSFAMIDA. Puede ocurrir un aumento de la mielosupresión en pacientes que reciben alopurinol junto con ciclofos-
- CICLOSPORINA. El alopurinol puede aumentar los niveles de ciclosporina.
- DIURÉTICOS (furosemida, tiacidas, diazóxido y alcohol). Puede aumentar los niveles de ácido úrico.
- ANTICOAGULANTES ORALES (por ej., warfarina). El alopurinol puede reducir el metabolismo de la warfarina aumentando así sus efectos.
- TRIMETOPRIMA/SULFAMETOXAZOL. En unas pocas personas, se ha presentado trombocitopenia cuando se usó esta combinación junto con alopurinol.
- AGENTES URICOSÚRICOS (por ej., probenecida, sulfinpirazona). Puede aumentar la excreción renal de oxipurinol y, por lo tanto, reducir la inhibición de la xantino oxidasa; en el tratamiento de la hiperuricemia los efectos aditivos sobre el ácido úrico en sangre pueden ser, de hecho, beneficiosos para el paciente.
- ACIDIFICANTES URINARIOS (por ej., metionina, cloruro de amonio). Puede reducir la solubilidad del ácido úrico e inducir urolitiasis.

Posologías

CANINOS:

Para urolitos de urato:

- a) 7-10 mg/kg/8 horas, oral, para disolver los cálculos o como profilaxis. El objetivo es reducir en un 50% la relación urato:creatinina en orina (Senior, 1989).
- b) Para disolución: 15 mg/kg/12 horas, oral; sólo en asociación con alimentos reducidos en purina.
 - Para prevención: 10-20 mg/kg/día; como las dosis altas de alopurinol dadas por tiempo prolongado pueden inducir urolitos de xantina, puede ser preferible reducir la recurrencia mediante el manejo de la dieta, con la opción de tratar episodios infrecuentes de urolitiasis de urato con el protocolo de disolución (Osborne, Lulich y col., 2003a).
- Alcalinizar la orina hasta un pH de 6,5-7 (veáse la monografía sobre Bicarbonato de sodio), administrar una dieta pobre en purinas y eliminar toda infección urinaria. Comenzar con 10 mg/kg/8 horas durante el primer mes v seguir con 10 mg/kg, 1 vez por día. Reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (Polzin y Osborne, 1985), (Lage, Polzin y Zenoble, 1988).

Para leishmaniasis:

- a) 15 mg/kg/12 horas, oral, durante meses (Lappin, 2000).
- b) Si es posible, administrar con antimoniato de meglumina; en caso contrario, utilizar alopu..nol solo a 10 mg/kg cada 12 horas, oral. En animales con insuficiencia renal, emplear 5 mg/kg/12 horas, oral (Font, 1999).
- c) Antimoniato de meglumina (100 mg/kg/día, SC) hasta resolución, con alopurinol 20 mg/kg/12 horas, oral, durante 9
 - Un protocolo alternativo usando alopurinol solo: alopurinol 10 mg/kg/8 horas, oral, o 10-20 mg/kg/12 horas, oral, durante 1-4 meses (Brosey, 2005).

FELINOS:

Para urolitos de urato:

a) 9 mg/kg/día, oral (Schultz, 1986).

AVES:

Para la gota:

- a) En periquitos y cacatúas: triturar la tableta de 100 mg en 10 ml de agua. Agregar 20 gotas de esta solución a 30 ml del agua de bebida (McDonald, 1989).
- b) En pericos: triturar una tableta de 100 mg en 10 ml de agua. Agregar 20 gotas de esta solución a 30 ml de agua de bebida o administrar 1 gota, 4 veces por día (Clubb, 1986).

REPTILES:

- a) Para niveles de ácido úrico elevados en lagartos con enfermedad adrenal 20 mg/kg, oral, 1 vez por día (de la Navarre, 2003a).
- b) Para gota: 20 mg/kg, oral, 1 vez por día. Esta dosis se basa en datos de medicina humana, no hay dosificación para reptiles (Johnson-Delaney, 2005d).

Controles

- Ácido úrico en orina (para urolitiasis).
- Efectos adversos.
- Hemograma completo, pruebas de función renal y hepática en forma periódica (por ej., NUS, creatinina, enzimas hepáticas), en especial al comienzo del tratamiento.

Información al cliente

■ A menos que se indique de otra manera, administrar después de las comidas (por lo general, después de 1 hora o más). Comunicarse con el veterinario si el animal desarrolla erupción, letargo o si se enferma.

Química/Sinónimos

Este inhibidor de la xantino oxidasa es un polvo blanco o blanquecino, insípido y con olor suave. Se funde por encima de los 300 grados, con descomposición, y al parecer tiene un pK, de 9,4. El oxipurinol (aka oxipurinol, aloxantina), su metabolito activo, tiene un pK de 7,7. El alopurinol es muy poco soluble en agua y alcohol.

El alopurinol también se conoce como: alopurinolum, BW-56-158, HPP, o NSC-1390; existen muchos nombres comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de alopurinol se deben almacenar a temperatura ambiente en envases bien cerrados. La droga es estable frente a la luz y el aire. El polvo para inyección debe ser almacenado a 25 °C; puede ser expuesto a temperaturas de 15-30 °C. Una vez diluido a una concentración ≤ 6 mg/ml, almacenar a temperatura ambiente y usar dentro de las 10 horas; no refrigerarlo. Compatible para soluciones IV con D5 en agua y solución salina normal.

Es posible preparar de manera improvisada una suspensión para administración oral que contenga 20 mg de alopurinol/ml a partir de las tabletas disponibles en el comercio. Las tabletas son trituradas y se mezclan con una cantidad de agente para suspensión Cologel®, equivalente a 1/3 del volumen final. Se agrega una mezcla de jarabe simple y jarabe de cereza silvestre en proporción 2:1 para alcanzar el volumen final. Esta preparación se mantiene estable durante un período mínimo de 14 días cuando se almacena en un frasco color ambar, ya sea a temperatura ambiente o refrigerado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Alopurinol tabletas de 100 y 300 mg; Zyloprim® (Glaxo Wellcome); genérico; (Rx).

Alopurinol en polvo para inyección: 500 mg libre de preservantes en frascos de 30 ml. *Aloprim*[®] (Nabi); Allopurinol Sodium (Bedford Labs); (Rx).

ALPRAZOLAM

Xanax®

SEDANTE/TRANQUILIZANTE BENZODIACEPÍNICO

Consideraciones al recetar

- Benzodiacepina oral que puede ser eficaz frente a comportamientos no deseados en perros o gatos.
- ▶ Contraindicaciones: animales agresivos (controvertido); hipersensibilidad a las benzodiacepinas.
- Usar con cuidado ante enfermedades renales o hepáticas.
- ▶ Efectos adversos: sedación, cambios de conducta, respuestas contradictorias; es posible la dependencia física; puede impedir entrenamientos.
- Sustancia controlada clase IV.

Usos/Indicaciones

El alprazolam puede ser eficaz como tratamiento adyuvante en perros ansiosos y agresivos y en aquellos con reacciones de pánico. (Nota: algunos veterinarios consideran que las benzodiacepinas deberían estar contraindicadas en perros agresivos, porque la ansiedad podría en realidad contener las tendencias agresivas del animal.) Podría ser eficaz para el tratamiento de trastornos de ansiedad en los gatos.

Comparado con el diazepam, el alprazolam puede tener menos efectos sobre la función motora a dosis bajas.

Farmacología/Acciones

El alprazolam y otras benzodiacepinas deprimen los niveles de actividad subcortical (en especial el área límbica, talámica e hipotalámica) del sistema nervioso central y, de esta manera, producen efectos ansiolíticos, sedantes, relajantes del músculo esquelético y anticonvulsivantes. Si bien el mecanismo de acción exacto es desconocido, se ha postulado que consiste en: antagonismo de la serotonina, liberación incrementada y/o facilitación de la actividad del ácido γ-aminobutírico (GABA) y menor liberación o recambio de acetilcolina en el SNC. Se hallaron receptores específicos para benzodiacepinas en el cerebro, riñón, hígado, pulmón y corazón de los mamíferos. No se hallaron receptores en la sustancia blanca de ninguna de las especies estudiadas.

Farmacocinética

No se describieron las características farmacocinéticas del alprazolam en perros y gatos. En las personas, tiene buena absorción y se caracteriza por tener un inicio intermedio de acción. Alcanza niveles plasmáticos máximos 1-2 horas después de la administración.

El alprazolam es muy liposoluble y tiene amplia distribución corporal. Atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y se une en un 80% a las proteínas plasmáticas.

La metabolización hepática del alprazolam da lugar, al menos, a dos metabolitos entre los que se encuentran el ∂ -hidroxialprazolam, el cual tiene actividad farmacológica. La vida media de eliminación es de 6-27 horas en las personas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Algunos veterinarios consideran que las benzodiacepinas no deberían emplearse en perros agresivos porque la ansiedad podría contener las tendencias agresivas del animal. Este es un tema controvertido. El alprazolam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Se debe utilizar con cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal, glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes debilitados o gerontes. Las benzodiacepinas pueden reducir las aptitudes de los animales de trabajo.

Efectos adversos

Las benzodiacepinas pueden causar sedación, aumento del apetito y ataxia transitoria. En los gatos pueden inducir cambios de la conducta (irritabilidad, mayor afección, depresión, comportamiento aberrante).

Rara vez, los perros presentan respuestas paradójicas (excitación del SNC) a las benzodiacepinas.

La administración por largo plazo de benzodiacepinas puede inducir dependencia física. La presentación de este problema parece menos probable en los animales que en las personas.

Las benzodiacepinas pueden afectar la capacidad de aprendizaje y retardar el entrenamiento de los animales.

Seguridad en reproducción y lactancia

La administración de diazepam y otras benzodiacepinas durante el primer trimestre del embarazo ha sido implicada en el desarrollo de anomalías congénitas en las personas. Los hijos de mujeres que recibieron benzodiacepinas poco antes del parto nacieron con apnea, respuesta metabólica deteriorada al estrés por el frío, dificultad para alimentarse, hiperbilirrubinemia, hipotonía, etc. Las mujeres que recibieron tratamiento prolongado con benzodiacepinas durante el embarazo tuvieron niños con síntomas de abstinencia. Si bien no se ha establecido la importancia en veterinaria de estos efectos, estos agentes deberían indicarse en el primer tercio de la gestación sólo si los beneficios contrarrestan a los riesgos asociados con su utilización. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como clase D para su empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis de alprazolam, cuando este fármaco se administra solo, en general se limita a producir depresión significativa del SNC (confusión, coma, reflejos reducidos, etc.). En personas se han documentado efectos tales como depresión ventilatoria, hipotensión y paro cardíaco, aunque parecen ser muy poco frecuentes. La DL $_{\rm 50}$ del alprazolam en ratas es superior a los 330 mg/kg, pero algunos animales presentaron paro cardíaco con dosis de apenas 195 mg/kg.

Se registraron 935 exposiciones al alprazolam en la ASPCA-APCC (Centro de Control de Intoxicación Animal; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De éstos, 863 casos fueron perros de los cuales 208 mostraron signos clínicos; 63 fueron gatos y 20 de éstos evidenciaron síntomas; 3 fueron roedores I de los cuales mostró signos clínicos; y 2 fueron conejos de los cuales 1 presentaba signología. Los hallazgos comunes en perros (en orden decreciente de presentación) incluyeron ataxia, letargo, hiperactividad, desorientación, depresión. En los gatos incluyeron ataxia, desorientación, sedación, hiperactividad e inquietud. En los roedores se registró ataxia, somnolencia y vómitos. Los hallazgos comunes en los lagomorfos fueron ataxia y letargo.

El tratamiento de la toxicidad aguda consiste en protocolos convencionales destinados a eliminar o fijar el fármaco en el intestino tras una sobredosis oral, además de las medidas de soporte necesarias. El flumazenil (véase la monografía correspondiente) puede emplearse para revertir los efectos sedantes del alprazolam solo si hay depresión respiratoria o del SNC significativa. Puede desencadenar convulsiones en los pacientes con dependencia. En general, no se recomienda utilizar agentes analépticos (estimulantes del SNC, como la cafeína).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son téoricamente posibles en personas o animales que están recibiendo alprazolam, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- ANTIÁCIDOS. Pueden enlentecer la absorción oral pero no la extensión de ésta; administrar a un intervalo de 2 horas entre sí para evitar esta posible interacción.
- AGENTES DEPRESORES DEL SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos, etc.). Pueden ocurrir efectos aditivos.
- DIGOXINA. Los niveles séricos pueden estar aumentados; controlar los niveles séricos de digoxina o la presentación de signos clínicos de toxicidad.
- FLUOXETINA, FLUVOXAMINA. Aumentan los niveles de alprazolam.
- DROGAS CON METABOLIZACIÓN HEPÁTICA (por ej., cimetidina, eritromicina, isoniazida, ketoconazol, itraconazol). El metabolismo del alprazolam puede estar disminuido y puede ocurrir una sedación excesiva.
- RIFAMPINA. Puede inducir enzimas microsomales hepáticas v disminuir así los efectos farmacológicos de las benzodiacepinas.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., amitriptilina, clomipramina, imipramina). El alprazolam puede aumentar los niveles de estas drogas; no se sabe cuál es la importancia clínica y algunos mencionan que la clomipramina y el alprazolam juntos pueden mejorar la eficacia para las fobias (por ej., a las tormentas eléctricas).

Posologías

■ CANINOS:

- a) Para el tratamiento de los trastornos por ansiedad: 0,01-0,1 mg/kg, oral, según sea necesario para controlar el pánico; no exceder los 4 mg/perro/día. Comenzar con 1-2 mg totales en perros de tamaño mediano (Overall, 1997).
- b) Para la ansiedad por separación: 0,25-2 mg totales, 1-3 veces por día, oral (Hunthausen, 2006).
- c) Para las fobias a las tormentas eléctricas: 0,02-0,4 mg/kg, oral, cada 4 horas, según sea necesario; ayuda a reducir el impacto experimentado ante fuertes tormentas (Crowell-Davis, 2003c).
 - 0,02 mg/kg, oral, según sea necesario, 1 hora antes de la tormenta esperada, y cada 4 horas según sea necesario; usado como adyuvante después de procedimientos de modificación de la conducta y previo al tratamiento con clomipramina (véase Clomipramina para más información) (Crowell-Davis, 2003d).
- d) Para fobias y caminatas nocturnas: 0,01-0,1 mg/kg o 0,25-2 mg totales/perro, oral, cada 6-12 horas (Siebert, 2003c).

a) Para el tratamiento de los trastornos por ansiedad: 0,125-0,25 mg/kg/12 horas, oral (comenzar con 0,125 mg/kg oral) (Overall, 1997).

- b) Para la eliminación inapropiada refractaria en el hogar: 0,1 mg/kg o 0,125-0,25 mg totales/gato, oral, cada 8-12 horas (Siebert, 2003c).
- c) Para la marcación con orina: 0,05-0,2 mg/kg/12-24 horas, oral (Virga, 2002).
- d) Para miedos/fobias/ansiedad: 0,125-0,25 mg totales, oral, 1-3 veces por día (Landsberg, 2005a).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.
- Considerar el control de las enzimas hepáticas, en particular cuando se trata a los gatos durante un período prolongado.

Información al cliente

- Tratar de administrar el fármaco 1 hora antes del comienzo de la tormenta o de otro estímulo anticipado que provoque una respuesta negativa.
- Si existen problemas con la ingesta de la píldora, considerar el uso de tabletas que se desintegran dentro de la boca; las manos deben estar secas antes de su manipulación.
- Si se presenta excesiva sedación o coloracion amarillenta de las partes blancas del ojo (en especial en los gatos), contactar con el veterinario.

Ouímica/Sinónimos

Esta benzodiacepina se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es soluble en alcohol e insoluble en agua.

El alprazolam también se conoce como: D65 MT, U 31889 o alprazolamum; hay muchas marcas comerciales en el mercado internacional.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de alprazolam deben almacenarse a temperatura ambiente en recipientes cerrados y que no dejen pasar la luz. Las tabletas de desintegración oral deben ser guardadas a temperatura ambiente y protegidas de la humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha clasificado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Alprazolam, tabletas: 0,25, 0,5, 1 y 2 mg; Xanax® (Pfizer); genérico; (Rx.; clase IV).

Aprazolam (tabletas con liberación extendida): 0,5, 1, 2 y 3 mg; Xanax XR® (Pfizer); genérico; (Rx; clase IV).

Alprazolam (tabletas de desintegración oral): 0,25, 0,5, 1 y 2 mg; Niravam® (Pfizer); (Rx, clase IV).

Alprazolam (Solución oral): 1 mg/ml en 30 ml; Alprazolam Intensol® (Roxane); (Rx; clase IV).

ALTRENOGEST

Regu-Mate®, Matrix®

PROGESTÁGENO ORAL

Consideraciones al recetar

- Progestágeno empleado en especial en las yeguas para suprimir el estro o mantener la gestación en casos de deficiencia de progesterona (progestina); usado en la cerda para sincronizar el celo.
- Puede ser usado en las perras con deficiencia luteal o como tratamiento para prevenir la presentación de un parto prematuro.
- Son muchas las advertencias que se deben hacer a las personas para el manejo de este producto (véase más adelante).
- Muy sensible a la luz.

Usos/Indicaciones

El altrenogest (Regu-Mate®) está indicado (según aprobaciones) para suprimir el celo en las yeguas, a los efectos de permitir la presentación más predecible del estro posterior a la suspensión de la administración de la droga. Se emplea para contribuir a establecer ciclos normales en las yeguas durante el período de transición desde el anestro hacia la temporada reproductiva normal, usada a menudo junto con un fotoperíodo artificial. Es muy eficaz para contribuir a lograr la preñez en etapas ulteriores del período de transición. Algunos autores (Squires y col., 1983) sugieren la selección de yeguas con actividad folicular considerable (con uno o más folículos de 20 mm de diámetro o más) para el tratamiento durante la fase de transición. Las yeguas que se mantuvieron en estro durante 10 días o más y tienen ovarios activos también se consideran candidatas excelentes para el tratamiento con progestágenos.

El atrenogest es efectivo en yeguas con ciclos normales con el fin de reducir la necesidad de detección del celo, para sincronizar el estro y permitir un servicio planificado. El estro tiene lugar 2-5 días después de completar el tratamiento y la mayoría de las yeguas ovularán 8-15 días después de la suspensión de la administración de la droga. También es eficaz para suprimir la expresión del estro en yeguas de exposición o de carrera. Si bien el prospecto aprobado de la droga la contraindica durante la preñez, se ha demostrado que mantiene la gestación en yeguas ooforectomizadas y que podría ser beneficiosa en yeguas que abortan debido a niveles subterapéuticos de progesterona.

El producto *Matrix*® está autori ado para ser usado en la sincronización del estro en cerdas maduras sexualmente que han tenido al menos un ciclo estral. El tratamiento con altrenogest produce un estro (celo) 4-9 días después de haber completado el período de tratamiento de 14 días.

El altrenogest ha sido usado en perras con insuficiencia luteal y como tratamiento para evitar un parto prematuro.

Farmacología/Acciones

Las progesteronas son producidas básicamente por el cuerpo amarillo. Transforman el endometrio proliferativo en secretor, aumentan la hipertrofia del miometrio e inhiben la contracción uterina espontánea. Las progestinas producen un efecto inhibidor dependiente de la dosis sobre la secreción de las gonadotrofinas hi-

pofisarias y también tienen cierto grado de actividad estrogénica, anabólica y androgénica.

Farmacocinética

En las yeguas, la farmacocinética del altrenogest ha sido estudiada por Machnik, Hegger y col. (2007). Después de una dosis oral de 44 mg/kg, los niveles máximos se presentan por lo general a los 15-30 minutos; 24 horas posteriores a la administración, los niveles estaban por debajo del nivel de cuantificación. La vida media de eliminación es de aproximadamente 2,5-4 horas. El altrenogest parece ser eliminado principalmente por orina. Los niveles máximos en orina se producen a las 3-6 horas después de la administración oral, y fueron detectables hasta 12 días más tarde.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El laboratorio productor de *Regu-Mate*® (Intervet) menciona a la gestación como una contraindicación para su uso. Sin embargo, se lo ha empleado en la práctica clínica para mantener la preñez en ciertas yeguas (véase Posologías). Este producto no debe emplear-se en equinos destinados a consumo.

Efectos adversos

Los efectos adversos del altrenogest parecen ser mínimos cuando se lo emplea en las dosis aprobadas. Un estudio (Shideler y col., 1983) halló cambios despreciables en las pruebas hematológicas y en la mayor parte de los estudios de laboratorio convencionales tras la administración de altrenogest en 4 grupos de equinos (3 tratados y 1 de control) durante 86 días. Se observaron cambios ocasionales en los niveles de Ca⁺⁺, K⁺, fosfatasa alcalina y AST en el grupo de tratamiento, pero los valores presentaron sólo incrementos leves y esporádicos. No pudo atribuirse al altrenogest ningún patrón ni cambios definidos. Durante el ensayo no se observaron efectos adversos externos en el grupo asignado al tratamiento.

Se debe evitar el uso de progestágenos en yeguas con infecciones uterinas crónicas, porque pueden amplificar el proceso infeccioso.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La $\rm DL_{50}$ de altrenogest es de 175-177 mg/kg en las ratas. No se halló información con respecto a los efectos de una sobredosis aguda accidental en equinos ni en otras especies.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo altrenogest, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

■ RIFAMPINA. Puede disminuir la actividad progestágena si se administran en forma concurrente. Se presume que esto se debe a la inducción de enzimas microsomales con el resultante aumento del metabolismo de los progestágenos. Se desconoce cuál es la importancia clínica de esta posible interacción.

Consideraciones de laboratorio

A diferencia de la administración exógena de progesterona, el atrenogest no interfiere ni presenta reacción cruzada con las determinaciones de progesterona.

Posologías

■ CANINOS:

Para insuficiencia luteal:

 a) Documentar la insuficiencia luteal y descartar causas infecciosas de la pérdida de preñez. Es mejor evitar su administración durante el primer tercio de gestación. Administrar el producto equino (Regu-Mate®) a razón de 2 ml cada 45 kg de peso, por vía oral, 1 vez al día. Controlar la preñez con ecografía. Recordar que la progesterona exógena es el modelo experimental para el desarrollo de piómetra en las perras por lo que hay que mantener un cuidadoso control al respecto (Purswell, 1999).

- b) Para la insuficiencia luteal, inicio de trabajo de parto prematuro: 0,1 ml cada 4,5 kg de peso, oral, 1 vez por día (Barber, 2006).
- c) Para mantener la preñez cuando los tocolíticos (por ej., terbutalina) no controlan la contractilidad miométrica: 0,088 mg/kg/24 horas, una vez por día (cada 24 horas). Se debe suspender la administración 2-3 días previos a la fecha prevista de parto (Davidson 2006).

EQUINOS:

Para suprimir el estro para sincronización:

- a) Administrar 1 ml por cada 50 kg (0,044 mg/kg), oral, 1 vez por día, durante 15 días consecutivos. Puede administrarse directamente sobre la lengua usando una jeringa dosificadora o sobre la ración usual de granos (prospecto del envase; Regu-Mate® - Intervet).
- b) 0,044 mg/kg, oral, durante 8-12 días (Bristol, 1987).

Para mantener la preñez en yeguas con deficiencia en los niveles de progesterona:

- a) 22-44 mg/kg/día, oral (Squires y col., 1983).
- b) 0,044 mg/kg, oral, 1 vez por día. Tres opciones terapéuticas: 1) tratar hasta el día 60 de preñez o más Y determinar el nivel sérico de progesterona [debe ser >4 ng/ml]; 2) tratar hasta el día 120; o 3) tratar hasta el final de la gestación (McCue, 2003b).

Para mantener la preñez en las yeguas con placentitis:

a) 10-20 ml (22-44 mg) por día, oral (Vaala, 2003a).

Para suprimir el estro (por largo plazo)

a) 0,044 mg/kg/día, oral (Squires y col., 1983).

PORCINOS:

Para la sincronización del estro en cerdas sexualmente maduras que han tenido al menos un ciclo estral:

a) Seguir las intrucciones del prospecto para su uso seguro. Administrar 6,8 ml (15 mg) por cada cerda durante 14 días consecutivos. Aplicar como una cobertura sobre una porción del alimento diario de la cerda. El estro debe ocurrir 4-9 días después de haber completado el tratamiento (prospecto del envase; Matrix® - Intervet).

Información al cliente

- El fabricante de Regu-Mate® y Matrix (Intervet) declara que las siguientes personas no deben manipular el producto:
 - 1. Mujeres embarazadas o que podrían estarlo
 - 2. Personas con tromboflebitis o trastornos tromboembólicos o con antecedentes de estos eventos
 - 3. Personas con enfermedad arterial cerebrovascular o coro-
 - 4. Mujeres con carcinoma mamario conocido o sospe-
 - 5. Personas con neoplasias dependientes de estrógenos conocidas o sospechadas
 - 6. Mujeres con sangrado vaginal sin diagnóstico

- 7. Personas con un tumor maligno o benigno desarrollado durante el uso de anticonceptivos orales u otros productos que contienen estrógenos
- El altrenogest puede ser absorbido después del contacto con la piel y su absorción puede incrementarse si el fármaco es cubierto por materiales oclusivos (por ej., por guantes de látex). La piel expuesta debe lavarse de inmediato con agua y jabón. Ante una exposición ocular, lavar con agua durante 15 minutos y buscar atención médica. Si el producto es deglutido, no inducir el vómito y comunicarse con un médico o un centro de control de intoxicaciones.
- El uso extrarrótulo de este producto con el objeto de favorecer la producción de alimento y/o fibra en animales está prohibido.

Ouímica/Sinónimos

Progestágeno sintético de administración oral que tiene el nombre químico de 17-alil-17β-hidroxiestra-4,9,11-trien-3-ona.

El altrenogest es también conocido como: aliltrenbolona, A-35957, A-41300, RH-2267 o RU-2267, Regu-Mate® o Matrix®.

Almacenamiento/Estabilidad

La solución oral de altrenogest se debe almacenar a temperatura ambiente. Es una droga muy sensible a la luz; proporcionarlo en un recipiente fotorresistente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Altrenogest 0,22% (2,2 mg/ml) en solución oleosa en frascos de 150 y 1000 ml; Regu-Mate® (Intervet); (Rx). Aprobado para usar en equinos no destinados al consumo. En algunos países, este medicamento está prohibido para su uso en caballos de carrera. Altrenogest 0,22% (2,2 mg/ml) en frascos de 1000 ml; Matrix® (Intervet); (producto de venta libre, pero está prohibido el uso extrarrótulo). Aprobado para empleo en marranas sexualmente maduras que tuvieron al menos un ciclo estral. Las cerdas no deben ser faenadas para consumo humano durante 21 días luego del último tratamiento. La FDA prohíbe su empleo extrarrótulo para aumentar la producción de alimento y/o fibra en animales.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

ALUMINIO, HIDRÓXIDO DE

Amphogel®

ANTIÁCIDO ORAL/QUELANTE DEL FOSFATO

Consideraciones al recetar

- ▶ Usado para tratar la hiperfosfatemia en los pequeños animales y, algunas veces, como antiácido gástrico para las úlceras.
- ▶ El uso a largo plazo puede conducir a alteraciones electrolíticas; posible intoxicación con aluminio.
- ▶ Muchas posibles interacciones medicamentosas.
- ▶ La disponibilidad es un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

El hidróxido de aluminio administrado por vía oral es usado para reducir la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal.

Farmacología/Acciones

Las sales de aluminio reducen la cantidad de fósforo absorbida a través del intestino por medio de la quelación física del fósforo de la dieta.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los antiácidos que contienen aluminio pueden inhibir el vaciado gástrico; usar con cautela en pacientes con obstrucción de la salida gástrica.

Efectos adversos

En los pequeños animales, el efecto colateral más común por la administración de hidróxido de aluminio es la constipación. Si el paciente tiene una dieta con bajo nivel de fosfato y recibe durante mucho tiempo hidróxido de aluminio, se puede desarrollar una hipofosfatemia. La toxicidad con aluminio podría ocurrir con el uso prolongado pero se piensa que esto es poco probable en los pequeños animales.

Seguridad en reproducción y lactancia

En un sistema de evaluación de la seguridad de drogas en la preñez canina y felina (Papich, 1989), estas drogas fueron clasificadas como clase A. (Es probable que sean seguras aunque estudios específicos no han probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos; no hay informes de efectos adversos en animales de laboratorio ni en mujeres.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La toxicidad aguda es poco probable que ocurra con la sobredosis oral. Si es necesario, los desequilibrios gastrointestinales y electrolíticos producidos con la sobredosificación aguda o crónica deben ser tratados sintomáticamente.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo sales de aluminio por vía oral, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

Las sales de aluminio pueden disminuir la cantidad absorbida o el efecto farmacológico de:

- ALOPURINOL
- ANTAGONISTAS H₂ (RANITIDINA, FAMOTIDINA, ETC.)
- **■** CLOROQUINA
- **■** CORTICOSTEROIDES
- **■** DIGOXINA
- **ETAMBUTOL**
- **FENOTIACINAS**
- **FLUOROQUINOLONAS**
- HORMONAS TIROIDEAS
- I ISONIAZIDA
- **PENICILAMINA**
- SALES DE HIERRO
- **TETRACICLINAS**

Separar la administración de hidróxido de aluminio de estas drogas por 2 horas, para ayudar a reducir estas posibles interacciones.

Posologías

■ CANINOS:

Para la hiperfosfatemia:

 a) Hidróxido de aluminio: al inicio 30-90 mg/kg/día. La dosificación debe ser individualizada. Las cápsulas o la suspensión son las formulaciones preferidas, ya que son más fáci-

- les de mezclar con las comidas y dispersar en toda la ingesta. Evaluar los niveles séricos de fosfato cada 10-14 días, para determinar la dosis óptima (Polzin y Osborne, 1985).
- Hidróxido de aluminio: 30-90 mg/kg, oral, 1-3 veces por día, con las comidas (Morgan, 1988).
- c) 15-45 mg/kg/12 horas, oral, (Bartges, 2002c).

Para el tratamiento adyuvante de las úlceras gástricas:

- a) Hidróxido de aluminio (en suspensión) o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio (en suspensión): 2-10 ml, oral, cada 2-4 horas (Hall y Twedt, 1988).
- b) Hidróxido de aluminio (en tabletas): 0,5-1 tableta, oral, cada 6 horas (Matz, 1995).

FELINOS:

Para hiperfosfatemia:

- a) Hidróxido de aluminio: al inicio 30-90 mg/kg/día. La dosificación depende de cada paciente. Se prefiere el uso de cápsulas o suspensión ya que se puede mezclar con mayor facilidad con la comida y dispersar a través de toda la ingesta. Evaluar los niveles séricos de fosfato cada 10-14 días para determinar la dosis óptima (Polzin y Osborne, 1985).
- b) 15-45 mg/kg/12 horas, oral (Bartges, 2002c).

Como antiácido:

a) Hidróxido de aluminio (en tabletas): 1/4 tableta, oral, cada 6 horas (Matz, 1995).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Chinchillas: hidróxido de aluminio (en gel): 1 ml, oral, según necesidad
 Cobayos: 0,5-1 ml, oral, según necesidad (Adamcak y Ot-

BOVINOS:

Como antiácido:

ten, 2000).

a) Hidróxido de aluminio: 30 g (Jenkins, 1988).

■ EOUINOS

Como tratamiento adyuvante en las úlceras gástricas del potrillo:

 a) Hidróxido de aluminio/magnesio (en suspensión): 15 ml, 4 veces al día (Clark y Becht, 1987).

Controles

En un primer momento cada 10-14 días; una vez lograda la estabilidad hacerlos a intervalos de 4-6 semanas:

■ Fósforo sérico (después de 12 horas de ayuno).

Información al cliente

- Los productos orales de hidróxido de aluminio están disponibles como productos de venta libre pero se los debe usar bajo supervisión del veterinario.
- Las tabletas o las cápsulas (pueden ser compuestas especialmente) son más más fáciles de administrar que los líquidos o suspensiones formulados para medicina humana.
- Darlo justo antes de la comida o mezclado con el alimento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hidróxido de aluminio en gel:

cápsulas: 500 mg, Dialume® (RPR): (venta libre)

tabletas: 500 mg *Alu-Tab*® (3M Pharm); 600 mg *Amphojel*® (Wyeth-Ayerst) (venta libre)

Suspensión/líquido:

320 mg/5 ml en 360 y 480 ml, UD 15 y 30 ml; genéricos; (venta

450 mg/5 ml en 500 ml y UD 30 ml; Aluminum Hydroxide Gel (Roxane), (venta libre).

675/5 ml en 180 y 500 ml, UD 20 y 30 ml; Concentrated Aluminum Hydroxide Gel (Roxane); (venta libre)

Líquido: 600 mg/5 ml en 30, 150, 180, 360 y 480 ml; AlternaGel® (J y J-Merck); genéricos; venta libre.

Nota: hay muchos productos disponibles que tienen hidróxido de aluminio y sales de magnesio o calcio (por ej., Maalox®, etc.) que son usados como antiácidos. Todas las preparaciones para uso oral con hidróxido de aluminio y magnesio son de venta libre.

AMANTADINA, CLORHIDRATO DE

Symmetrel®

ANTIVIRAL (INFLUENZA A); ANTAGONISTA **NMDA**

Consideraciones al recetar

- Droga antiviral con propiedades antagónicas sobre el NMDA; puede ser de utilidad en el tratamiento adyuvante del dolor crónico en los pequeños animales y en el tratamiento de la influenza equina.
- ▶ Experiencia clínica muy restringida; los perros pueden exhibir agitación y efectos gastrointestinales, en especial durante el inicio del curso terapéutico.
- Las enormes variaciones individuales de la farmacocinética equina restringen sus beneficios tera-
- ▶ Las sobredosis pueden ser importantes; tiene índice terapéutico muy estrecho tanto en perros como en gatos; puede necesitar ser compuesto.
- ▶ La FDA prohíbe su uso extrarrótulo en pollos, pavos y patos.

Usos/Indicaciones

Si bien la amantadina puede tener eficacia y utilidad clínica contra algunas enfermedades virales veterinarias, en la actualidad el máximo interés de su empleo en los animales pequeños es su antagonismo sobre los receptores NMDA para el tratamiento del dolor crónico, en particular en aquellos tolera. "s a los opioides.

La amantadina también ha sido investigada para el tratamiento contra el virus de la influenza equina tipo 2. Sin embargo, debido al costo, la variabilidad individual en la absorción oral y otros parámetros farmacocinéticos así como también la posibilidad de causar convulsiones después de su administración intravenosa, no es común su empleo terapéutico.

En las personas, la amantadina se emplea para el tratamiento y profilaxis de la influenza A, el síndrome parkinsoniano y para los efectos extrapiramidales medicamentosos. De manera similar a lo que ocurre en medicina veterinaria, los efectos de la amantadina sobre los receptores NMDA en las personas tienen un interés activo, de manera particular en su empleo como analgésico con opioides y la reducción del desarrollo de la tolerancia a estos últimos.

Farmacologia/Acciones

Similar a la ketamina, el dextrometorfano y la memantina, la amantadina antagoniza a los recpetores para el N-metil-D-aspartato (NMDA). Dentro del sistema nervioso central, el dolor crónico puede ser mantenido o exacerbado cuando el glutamato o el aspartato se unen a este receptor. Se piensa que estos receptores tienen particular importancia en la alodinia (sensación de dolor resultante de un estímulo normalmente no nocivo). La amantadina sola no es un analgésico particularmente bueno, pero en combinación con otros analgésicos (por ej., opioides, AINE) se considera que tiene mucha utilidad para amortiguar el dolor crónico.

La actividad antiviral de la amantadina se limita básicamente a cepas de la influenza A. Si bien su mecanismo de acción completo es desconocido, inhibe la replicación viral mediante la interferencia con la proteína M2 del virus de la influenza A.

La actividad antiparkinsoniana de la amantadina no se comprende bien. La droga parece tener efectos potenciadores sobre la neurotransmisión dopaminérgica en el sistema nervioso central y actividad anticolinérgica.

Farmacocinética

La farmacocinética de esta droga, al parecer, no ha sido descrita en perros o gatos. En los caballos, la amantadina tiene una notoria variabilidad individual en la absorción después de su administración oral; la biodisponibilidad varía entre el 40 y el 60%. La vida media de eliminación en los caballos es de casi 3,5 horas y el volumen de distribución en estado estable es de, aproximadamente, 5 L/kg.

En las personas, la droga se absorbe bien posterior a la administración oral, alcanzando su concentración plasmática máxima 3 horas después. El volumen de distribución es de 3-8 L/kg. La amantadina es eliminada principalmente por mecanismos renales. La depuración oral es de aproximadamente 0,28 L/kg/hora; la vida media es de casi 17 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En las personas, la amantadina está contraindicada en presencia de hipersensibilidad conocida hacia la droga o a la rimantadina, así como también en casos de glaucoma de ángulo cerrado sin tratar. Emplear con prudencia en pacientes con enfermedad hepática, nefropatía (se puede requerir ajuste de dosis), insuficiencia cardíaca congestiva, psicosis activas, dermatitis eccematoide o con fenómenos convulsivantes. En los pacientes veterinarios con cuadros similares se recomienda prescribir la droga con cautela hasta tener más información respecto a su seguridad.

En 2006, la FDA prohibió el uso de amantadina y otros antivirales para la influenza en pollos, pavos y patos.

Efectos adversos

Es muy limitada la experiencia en animales domésticos con la amantadina; es por eso que su perfil de efectos adversos no está bien detallado. Se comunicó que perros medicados con amantadina experimentan, en ocasiones, agitación, defecación de heces blandas, flatulencia o diarrea, en especial al inicio del tratamiento. La experiencia en gatos es mínima y todavía no se ha determinado por completo el perifl de efectos adversos pero el margen de seguridad parece ser estrecho.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como tipo C para su empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En ratas, las dosis elevadas demostraron ciertos efectos teratogénicos.

La amantadina ingresa a la leche materna; el laboratorio fabricante no recomienda su utilización en mujeres lactantes. La importancia en veterinaria no está clara.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La dosis tóxica registrada en gatos es de 30 mg/kg y los efectos sobre la conducta pueden notarse con 15 mg/kg tanto en perros como en gatos.

En las personas, la sobredosis de apenas 2 g se ha asociado con un desenlace fatal. Se ha documentado la presentación de disfunción cardíaca (arritmias, hipertensión, taquicardia), edema de pulmón, neurotoxicidad (tremores, convulsiones, psicosis, agitación, coma), hipertermia, disfunción renal y síndrome de angustia respiratoria. No hay un antídoto específico para la sobredosis de la amantadina. El tratamiento consiste en el vaciamiento intestinal, si es posible, un control intenso y tratamiento de apoyo. La diuresis forzada y acidificante puede aumentar la excreción renal de la droga. Se ha sugerido que la fisostigmina debe ser empleada con cautela en el tratamiento de los efectos neurológicos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo amantadina, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- DROGAS ANTICOLINÉRGICAS. Pueden resaltar los efectos anticolinérgicos de la amantadina.
- ESTIMULANTES DEL SNC (incluyendo la selegilina). El uso concomitante con la amantadina puede aumentar los efectos estimulantes de la droga sobre el SNC.
- TRIMETOPRIMA/SULFA, QUINIDINA, QUININA, DIURÉTICOS DE-RIVADOS DE LASTIACIDAS OTRIAMTERENO. Pueden disminuir la excreción de la amantadina, produciendo niveles más alto de la droga en sangre.
- ACIDIFICANTES URINARIOS (por ej., metionina, cloruro de amonio, ácido ascórbico). Pueden aumentar la excreción de la amantadina.

Consideraciones de laboratorio

No se identificaron interacciones en laboratorio.

Posologías

CANINOS:

Como tratamiento adyuvante para el dolor crónico:

- a) 1,25-4 mg/kg, oral, cada 12-24 horas. Por lo general se emplean 3 mg/kg, oral, 1 vez al día como adyuvante de un AI-NE. Se pueden requerir 5 a 7 días para tener un efecto positivo (Hardie, Lascelles y col., 2003).
- b) La dosis aproximada es 3-5 mg/kg/día, oral (Gaynor, 2002).
- c) Para disminuir la sensibilización central del dolor: 3-5 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 1 semana (Perkowski, 2006a).

FELINOS:

Como tratamiento adyuvante para el dolor crónico:

 a) 3 mg/kg, oral, 1 vez por día. Puede ser útil el agregado de un AINE; no se ha evaluado la toxicidad. Puede necesitarse una formulación especial (Lascelles, Robertson y col., 2003).

- b) La dosis aproximada es 3-5 mg/kg/día, (Gaynor, 2002).
- c) 3 mg/kg/día, oral (Hardie, 2006).

EQUINOS:

Para el tratamiento agudo de la influenza equina tipo 2:

a) 5 mg/kg IV cada 4 horas (Rees, Harkins y col., 1997).

Controles

- Efectos adversos (gastrointestinales, agitación).
- Eficacia.

Información al cliente

- Cuando se utiliza en pequeños animales, la droga debe ser dada como se prescribe para que sea efectiva y puede llevar 1 semana o más hasta evidenciar su efecto.
- Pueden presentarse efectos gastrointestinales (heces blandas, gas, diarrea) o algo de agitación, en particular al comienzo del tratamiento. Contactar con el veterinario si esto se vuelve importante o persiste.
- La sobredosis con esta medicación puede ser importante; mantener fuera del alcance de los niños y de las mascotas.

Química/Sinónimos

Agente antiviral de la clase adamantano con propiedades antagónistas del NMDA, el clorhidrato de amantadina se presenta como un polvo cristalino blanco a casi blanco, de sabor amargo, con un pK_a de 9. Aproximadamente 400 mg son solubles en 1 ml de agua; 200 mg son solubles en 1 ml de alcohol.

El clorhidrato de amantadina también se conoce como: adamantanamina HCl, Adekin®, Amanta®, Amantagamma®, Amantan®, Amantrel®, Amixx®, Antadine®, Antiflu-DES®, Atarin®, Atenegine®, Cerebramed®, Endantadine®, Infectoflu®, Influ-A®, Lysovir®, Mantadine®, Mantadix®, Mantidan®, Padiken®, Symadine®, Symmetrel®, Viroifral® y Virucid®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas, las cápsulas y la solución oral deben ser guardadas en recipientes bien cerrados y mantenidas a temperatura ambiente. La exposición limitada a temperaturas por debajo de 15 °C o superiores a los 30 °C están permitidas. Evitar el congelamiento del líquido.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clorhidrato de amantadina (tabletas y cápsulas): 100 mg; Symmetrel® (Endo); genérico; (Rx).

Clorhidrato de amantadina (jarabe): 10 mg/ml en frasco con 480 ml; *Symmetrel*® (Endo); genérico; (Rx).

En 2006, la FDA prohibió el uso extrarrótulo de la amantadina y otros antivirales contra la influenza en pollos, pavos y patos.

AMIKACINA, SULFATO DE

Amikin®, Amiglyde-V®

ANTIBIÓTICO AMINOGLUCÓSIDO

Consideraciones al recetar

- ▶ Antibiótico aminoglucósido parenteral con buena actividad contra varias bacterias, predominantemente bacilos aeróbicos gramnegativos.
- ▶ Efectos adversos: nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular.
- ▶ Los gatos pueden ser más sensibles a los efectos tóxicos.
- ▶ Factores de riesgo por toxicidad: enfermedad renal preexistente, edad (neonatos y gerontes), fiebre, sepsis y deshidratación.
- ▶ En la actualidad es dosificada I vez al día cuando se administran por vía sistémica.

Usos/Indicaciones

A pesar de que el uso parenteral está sólo aprobado en perros, la amikacina es usada en la práctica clínica para el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas en la mayoría de las especies. A menudo es empleada en situaciones en las que las bacterias resistentes a la gentamicina son un problema. La toxicidad inherente de los aminoglucósidos limita su uso sistémico a infecciones importantes en las que hay documentada la falta de susceptibilidad a otros antibióticos menos tóxicos, o cuando la situación clínica dicta un tratamiento inmediato de una infección presumiblemente causada por bacterias gramnegativas antes de que se tengan los resultados del cultivo y el antibiograma.

La amikacina está también aprobada para su empleo en infusión intrauterina en yeguas. Es usada en inyecciones intraarticulares en potrillos para el tratamiento de la artritis séptica por gramnegativos.

Farmacología/Acciones

La amikacina, como otros antibióticos aminoglucósidos, actúa sobre bacterias susceptibles presumiblemente por unión irreversible con la subunidad ribosomal 30S inhibiendo, de esta forma, la síntesis de proteína. Se considera un antibiótico que depende de la concentración bactericida.

El espectro de actividad de la amikacina incluye: cobertura ante muchas bacterias aeróbicas gramnegativas y algunas aeróbicas grampositivas, incluyendo a la mayoría de las especies de E. coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Enterobacter, Serratia, Shigella, Mycoplasma y Staphylococcus. rias cepas de Pseudomonas aeruginosa, Proteus y Serratia que son resistentes a la gentamicina serán destruidas por la amikacina.

La actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos es favorecida por un ambiente alcalino.

Los antibióticos aminoglucósidos son inactivos contra hongos, virus y la mayoría de las bacterias anaeróbicas.

Farmacocinética

La amikacina, al igual que otros aminoglucósidos, no tiene absorsión apreciable después de la administración oral o intrauterina pero es absorbida a partir de la administración tópica (no a través de la piel ni de la vejiga) cuando se utilizan lavados durante los procedimientos quirúrgicos. Los pacientes que recibieron aminoglucósidos por vía oral con enteritis hemorrágica o necrótica pueden absorber una apreciable cantidad de la droga. Después de la administración IM a perros y gatos, los niveles máximos se producen 1/2-1 hora más tarde. La inyección SC produce una ligera demora en la presentación del nivel máximo y tiene más variabilidad que la lograda después de la inyección IM. La biodisponibilidad por inyección extravascular (IM o SC) es mayor al 90%.

Después de la absorción, los aminoglucósidos son distribuidos principalmente en el líquido extracelular. Son encontrados en los líquidos ascítico, pleural, pericárdico, peritoneal, sinovial y de abscesos, y se hallan altos niveles en el esputo, las secreciones bronquiales y la bilis. Los aminoglucósidos se unen en mínima proporción a las proteínas plasmáticas (menos del 20%; la estreptomicina en un 35%). No cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica ni la hematoocular. Los niveles presentes en el líquido cefalorraquídeo son impredecibles y varían entre 0-50% respecto al nivel sérico. Después de la administración parenteral, se presentan niveles terapéuticos en el hueso, el corazón, la vesícula y el pulmón. Los aminoglucósidos tienden a acumularse en ciertos tejidos (como el oído interno y los riñones), lo que puede explicar su toxicidad. El volumen de distribución es 0,15-0,3 L/kg en los gatos y en los perros adultos, y 0,26-0,58 L/kg en los caballos. El volumen de distribución puede ser significativamente mayor en neonatos y juveniles, debido a la mayor fracción de líquido extracelular. Los aminoglucócidos cruzan la placenta; la concentración fetal equivale al 15-50% de la encontrada en el suero de la madre.

La eliminación de los aminoglucósidos después de la administración parenteral ocurre casi exclusivamente por filtración glomerular. La vida media de eliminación aproximada para la amikacina es de 5 horas en los potrillos, 1,14-2,3 horas en los caballos adultos, 2,2-2,7 horas en los terneros, 1-3 horas en las vacas, 1,5 horas en las ovejas y 0,5-2 horas en perros y gatos. Los pacientes con disminución de la función renal pueden tener una vida media significativamente prolongada. En las personas con función renal normal, la velocidad de eliminación puede ser muy variable en relación con los antibióticos aminoglucósidos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los aminoglucósidos están contraindicados en aquellos pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debido a que estas drogas son, a menudo, los únicos agentes efectivos en infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas no hay otra contraindicación absoluta para su uso. Sin embargo, debe ser usada con mucho cuidado en los pacientes con enfermedad renal preexistente con el control concomitante y ajuste del intervalo de dosificación. Otros factores de riesgo para el desarrollo de la toxicidad incluyen la edad (neonatos y gerontes), fiebre, sepsis y deshidratación.

Debido a que los aminoglucósidos pueden causar ototoxicidad irreversible, deben emplearse con cautela en los perros de trabajo (lazarillos, pastores, perros para personas hipoacúsicas, etc.).

Los aminoglucósidos deben emplearse con cuidado en pacientes con desórdenes neuromusculares (por ej., con miastenia gravis) debido a su actividad bloqueante neuromuscular.

Debido a que son eliminados principalmente a través de mecanismos renales, deben ser usados con atención en neonatos y gerontes, siendo preferible hacer controles séricos y ajustar la dosis en forma apropiada.

Se suele considerar que los aminoglucósidos están contraindicados en conejos/liebres, ya que afectan de manera adversa el equilibrio de la flora gastrointestinal de estos animales.

Efectos adversos

Los aminoglucósidos son bien conocidos por sus efectos nefrotóxicos y ototóxicos. Los mecanismos nefrotóxicos (necrosis tubular) de estas drogas no están comprendidos del todo pero es probable que se relacionen con la interferencia con el metabolismo de los fosfolípidos en los lisosomas de las células del túbulo contorneado proximal, que producen la filtración de enzimas proteolíticas hacia el citoplasma. La nefrotoxicidad suele manifestarse por: aumento del nivel de NUS, creatinina, nitrógeno no proteico en suero y disminución de la densidad urinaria y de la depuración de creatinina. En la orina pueden evidenciarse proteinuria y células o cilindros. Por lo general, la nefrotoxicidad revierte una vez que la administración de la droga es suspendida. A pesar de que la gentamicina puede ser más nefrotóxica que otros aminoglucósidos, la incidencia de nefrotoxicidad con todos estos agentes requiere igual cautela y control.

La ototoxicidad (toxicidad sobre el par craneano VIII) de los aminoglucósidos puede manifestarse por signos auditivos y/o vestibulares, y puede ser irreversible. Los signos clínicos vestibulares son más frecuentes con la estreptomicina, la gentamicina o la tobramicina. Los auditivos son más comunes con la amikacina, la neomicina o la kanamicina pero puede ocurrir cualquiera de las formas con cualquiera de estos antibióticos. Aparentemente, los gatos son más sensibles a los efectos vestibulares de los aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos también pueden causar bloqueo neuromuscular, edema facial, dolor/inflamación en el sitio de inyección, neuropatía periférica y reacciones de hipersensibilidad. Rara vez se observan signos clínicos gastrointestinales, hematológicos o hepáticos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los aminoglucósidos pueden cruzar la placenta y, a pesar de ser poco frecuente, pueden causar toxicidad en el par craneano VIII o nefrotoxicidad en los fetos. Debido a que la droga sólo debe ser usada en infecciones importantes, los beneficios del tratamiento pueden exceder los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga dentro de la categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han demostrado un efecto adverso en el feto pero no hay estudios adecuados en las personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada como tipo C (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Estudios en las personas o en animales de laboratorio no descubrieron riesgos y estas medicaciones deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando el beneficio del tratamiento supera con claridad a los riesgos.)

Los aminoglucósidos se excretan por leche. Aunque la amikacina ingerida con la leche podría alter la flora gastrointestinal y causar diarrea, es poco probable que su presencia sea un punto significativo a considerar después de los primeros días de vida (período del calostro).

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Si se administra inadvertidamente una sobredosis, se recomiendan tres tratamientos. La hemodiálisis es muy efectiva para reducir los niveles séricos de la droga pero no es una opción viable para la mayoría de los pacientes veterinarios. La diálisis peritoneal también reduce los niveles séricos pero es mucho menos eficaz. La formación de complejos de la amikacina con la carbenicilina o la ticarcilina (12-20 g/día en las personas) ha sido registrada como un procedimiento casi tan efectivo como la hemodiálisis. Como la amikacina se afecta menos por este mecanismo que la tobramicina o la gentamicina, se asume que la reducción de los niveles séricos también será minimizada usando este procedimiento.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo amikacina, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

- ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS (penicilinas, cefalosporinas).

 Pueden tener efectos sinergistas contra algunas bacterias; existe alguna posibilidad de inactivación de los aminoglucósidos in vitro (no mezclarlos entre sí) y en vivo (pacientes con insuficiencia renal).
- CEFALASPORINAS. El uso concurrente de aminoglucósidos con cefalosporinas es algo controvertido. Las cefalosporinas podrían causar una nefrotoxicidad aditiva cuando se las utiliza con ellos, pero esta interacción sólo ha sido bien documentada con la cefaloridina y la cefalotina (ambos productos ya no se comercializan.)
- DIURÉTICOS DELASA (por ej., furosemida, torsemida) u OSMÓTI-COS (manitol). El uso concurrente con los diuréticos de asa u osmóticos puede aumentar el potencial nefrotóxico u ototóxico de los aminoglucósidos.
- OTRAS DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., cisplatino, anfotericina B, polimixina B o vancomicina). Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES Y ANESTÉSICOS GENE-RALES. El uso concomitante con anestésicos generales o bloqueantes neuromusculares podría potenciar el bloqueo neuromusuclar.

Consideraciones de laboratorio

■ La concentración sérica de amikacina puede disminuir falsamente si el paciente también está recibiendo antibióticos beta-lactámicos y el suero es almacenado previo al análisis. Si se va a demorar en hacer la prueba, se recomienda congeladar las muestras y, si es posible, realizar la toma de material cuando los antibióticos beta-lactámicos estén en baja concentración.

Posologías

Nota: Muchos de los profesionales dedicados a las enfermedades infecciosas concuerdan en que los aminoglucósidos deben ser dosificados 1 vez al día en la mayoría de los pacientes (mamíferos). Este régimen de dosificación provoca picos más altos con la resultante mayor muerte de bacterias, y como los aminoglucósidos exhiben un "efecto posantibiótico", las bacterias susceptibles que sobreviven no suelen replicarse tan rápidamente, aun cuando la concentración antibiótica esté por debajo de la concentración inhibitoria mínima. Los períodos en los que los niveles son bajos también pueden disminuir la "resistencia adaptativa" (la bacteria capta menos fármaco en presencia de una exposición continua) que lo que puede ocurrir. La dosificación de 1 vez al día puede disminuir la toxicidad de los aminoglucósidos ya que concentraciones urinarias más bajas pueden significar una menor captación del fármaco por parte de las células de los túbulos renales. Sin embargo, los pacientes con neutropenia (o inmunosuprimidos) pueden beneficiarse con una dosificación más frecuente (cada 8 horas). Los pacientes con función renal significativamente reducida que deben recibir un aminoglucósido pueden necesitar ser dosificados a intervalos más prolongados que el de 1 vez al día. En este tipo de pacientes se sugiere el control clínico estricto de la droga.

■ CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Sepsis: 20 mg/kg, 1 vez por día, IV (Hardie, 2000).
- b) 15 mg/kg/24 horas (no se especifica la vía). Los pacientes neutropénicos o inmunocomprometidos pueden necesitar ser dosificados cada 8 horas (dosis dividida) (Trepanier, 1999).
- c) 15-30 mg/kg/24 horas, IV, IM o SC, (Papich, 2002b).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Sepsis: 20 mg/kg, 1 vez al día, IV (Hardie, 2000).
- b) 15 mg/kg/24 horas (no se especifica la vía). Los pacientes neutropénicos o inmunocomprometidos pueden necesitar ser dosificados cada 8 horas (dosis dividida) (Trepanier, 1999).
- c) 10-15 mg/kg/24 horas, IV, IM o SC, (Papich 2002b).

HURONES:

Para infecciones susceptibles:

- a) 8-16 mg/kg, IM o IV, 1 vez al día (Williams 2000).
- b) 8-16 mg/kg/8-24 horas, SC, IM, IV (Morrisey y Carpenter, 2004).

■ CONEJOS/ ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 8-16 mg/kg, 1 vez por día (la dosis se puede dividir cada 8-24 horas), SC, IM o IV. Dada 1 vez por día, se aumenta la eficacia y se disminuye la toxicidad. Cuando se administra por vía IV, diluir en 4 ml/kg de solución salina y administrar en un lapso de 20 minutos (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: 5-10 mg/kg/8-24 horas, SC, IM o IV. Cobayos: 10-15 mg/kg/8-24 horas SC, IM o IV. Chinchillas: 10-15 mg/kg/8-24 horas SC, IM o IV. Hámsteres, ratas, ratones: 10 mg/kg/12 horas, SC, IM. Perros de las praderas: 5 mg/kg/12 horas, SC o IM (Morrisey y Carpenter, 2004).
- c) Chinchillas: 2-5 mg/kg/8-12 horas, SC o IM (Hayes, 2000).

BOVINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 10 mg/kg/8 horas, IM, o 25 mg/kg/12 horas (Beech, 1987b).
- b) 22 mg/kg/día, IM, dividido en tres tomas diarias (Upson, 1988).

■ EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 21 mg/kg/24 horas, IV o IM, (Moore, 1999); (Foreman, 1999).
- b) En potrillos neonatos: 21 mg/kg, IV, 1 vez al día (Magdesian, Wilson y col., 2004).
- c) En potrillos neonatos: dosis inicial, 25 mg/kg/día IV; muy recomendado individualizar la dosificación en base al control clínico de la droga (Bucki, Giguere y col., 2004).
- d) Adultos: 10 mg/kg/24 horas, IM o IV.
- e) Potrillos (<30 días de edad): 20-25 mg/kg/24 horas, IV o IM (Geor y Papich, 2003).

Para infusiones uterinas:

 a) 2 g mezclados con 200 ml de solución salina estéril normal (cloruro de sodio al 0,9% para inyección) e infundir con técnica aséptica dentro del útero, 1 vez al día durante 3 días consecutivos (prospecto del producto; $Amiglyde-V^{\circledast}$, Fort Dodge).

b) 1-2 g UI (Perkins, 1999).

Para inyección intraarticular, como tratamiento adyuvante de la artritis séptica en los potrillos:

a) Si está comprometida una sola articulación, inyectar 250 mg por día o 500 mg día por medio; la frecuencia depende de cada cuánto se realiza el lavado articular. Usar con cuidado en múltiples articulaciones ya que puede producirse toxicidad (en particular si también se efectúa un tratamiento sistémico) (Moore, 1999).

Para la perfusión intravenosa regional de un miembro en caballos en estación:

a) La dosis usual varía entre 500 mg y 2 g; la dosis debe ser mayor a 250 mg cuando se utiliza la vena cefálica para la perfusión y la colocación del torniquete debe hacerse con cautela (Parra-Sánchez, Lugo y col., 2006).

M AVES:

Para infecciones susceptibles:

- a) En guacamayos con ojos hundidos/sinusitis, causado por una bacteria susceptible: 40 mg/kg, IM, 1 o 2 veces al día. Se deben lavar también los senos con solución salina mezclada con los antibióticos apropiados (10-30 ml, a través de los ollares). Puede requerir 2 semanas de tratamiento (Karpinski y Clubb, 1986).
- b) 15 mg/kg/12 horas, IM o SC, (Hoeffer, 1995).
- c) Para infecciones por gramnegativos resistentes a la gentamicina: diluir la solución comercial y administrar 15-20 mg/kg (0,015 mg/g) IM, 1 o 2 veces por día (Clubb, 1986).
- d) Rátidas: 7,6-11 mg/kg, IM, 2 veces por día; celda aérea: 10-25 mg/huevo; baño para huevos: 2000 mg/3,8 L de agua destilada con pH 6 (Jenson, 1998).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para víboras: 5 mg/kg, IM (parte anterior del cuerpo) como dosis de ataque; luego, 2,5 mg/kg/72 horas, 7-9 aplicaciones. Es frecuente utilizarla en infecciones respiratorias. Usar la dosis más baja para la *Python curtus* (Gauvin, 1993).
- b) Estudios realizados en serpientes toro: 5 mg/kg, IM, como dosis de ataque; luego 2,5 mg/kg/72 horas. Las serpientes se deben mantener en el extremo superior de su temperatura ambiente óptima preferida (Mader, Conzelman y Baggot, 1985).
- c) Para las enfermedades bacterianas del caparazón de las tortugas: 10 mg/kg/día para las tortugas de agua, en las tortugas de tierra administrarlo día por medio durante 7-10 días. Usado con frecuencia junto con un antibiótico beta-lactámico. Se recomienda iniciar el tratamiento con una inyección de líquidos de 20 ml/kg. Mantener la hidratación y controlar los niveles de ácido úrico, cuando sea posible (Rosskopf, 1986).
- d) Para los cocodrilos: 2,25 mg/kg/72-96 horas, IM, (Jacobson, 2000).
- e) Para enfermedades respiratorias por bacterias gramnegativas: 3,5 mg/kg, IM, SC o por vía pulmonar a través de un catéter, cada 3-10 días durante 30 días (Klaphake, 2005b).

PECES:

Para infecciones susceptibles:

 a) 5 mg/kg IM como dosis de ataque; luego 2,5 mg/kg/72 horas, 5 aplicaciones (Lewbart, 2006).

Controles

- Eficacia (cultivos, signos clínicos, recuento leucocitario y síntomas asociados con la infección). El control terapéutico se recomienda en especial cuando se usa este fármaco por vía sistémica. Intentar tomar las muestras 1, 2 y 4 horas posteriore a la dosis. El nivel máximo debe ser de al menos 40 μg/ml y la muestra de las 4 horas debe tener un nivel inferior a los 10 μg/ml.
- Controlar los efectos adversos es un punto esencial. Previo al tratamiento, efectuar pruebas de función renal y análisis de orina (repetirlas durante el tratamiento). Los cilindros en la orina suelen ser el signo inicial de una nefrotoxicidad inminente.
- Se recomienda controlar la presentación de signos de toxicidad vestibular o auditiva.

Información al cliente

- Con el entrenamiento apropiado, los propietarios pueden realizar inyecciones subcutáneas en la casa, pero el control rutinario del tratamiento en busca de la eficacia y la toxicidad debe seguir haciéndose.
- Los clientes también deben comprender que existe la posibilidad de una grave toxicidad (renal, ótica) secundaria a la aplicación de este medicamento.
- El uso en animales destinados al consumo es controvertido, ya que pueden persistir residuos de la droga durante períodos prolongados.

Química/Sinónimos

Este aminoglucósido semisintético, derivado de la kanamicina, se presenta como polvo cristalino blanco escasamente soluble en agua. La sal de sulfato se forma durante el proceso de elaboración; 1,3 g de sulfato de amikacina equivalen a 1 g de amikacina. Esta droga también se puede expresar en unidades: 50.600 unidades equivalen a 50,9 mg de base. La inyección comercial es una solución transparente de color pajizo y el pH se ajusta hasta 3,5-5,5 con ácido sulfúrico.

El sulfato de amikacina también es conocido como amikacina sulfato, amikacini sulfas o BB-K8; se encuentran disponibles numerosos productos comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El sulfato de amikacina para inyección se debe almacenar a temperatura ambiente (15-30 °C); el congelamiento o las temperaturas superiores a 40 °C se deben evitar. Las soluciones pueden adoptar una coloración amarilla muy pálida con el tiempo, pero esto no indica pérdida de la potencia.

La amikacina se mantiene estable durante un período mínimo de 2 años a temperatura ambiente. La colocación de las soluciones comerciales disponibles en autoclave a 15 libras de presión y a 120 °C durante 60 minutos no causó pérdida de la potencia

Nota: cuando se usa por vía intravenosa, la amikacina debe ser diluida en un diluyente apto para uso IV (por ej., solución salina normal, dextrosa 5% en agua o solución de Ringer lactato) y administrada en un período no inferior a 30 minutos.

El sulfato de amikacina es considerado compatible y estable en todas las soluciones intravenosas usadas con mayor frecuencia y con los siguientes medicamentos: amobarbital sódico, ácido ascórbico inyectable, sulfato de bleomicina, cloruro/gluconato de calcio, cefoxitina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de cimetidina, fostato de clindamicina, colistimetato sódico, dimenhidrinato, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de epinefrina, maleato de ergonovina, hialuronidasa, fosfato/succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de lincomicina, bitartrato de metaraminol, metronidazol (con bicarbonato de sodio o sin él), bitartrato de norepinefrina, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, fitonadiona, sulfato de polimixina B, edisilato de proclorperacina, clorhidrato de prometacina, secobarbital sódico, bicarbonato de sodio, cloruro de succinilcolina, clorhidrato de vancomicina y clorhidrato de verapamilo.

Los siguientes fármacos o soluciones son incompatibles o sólo compatibles en situaciones específicas con amikacina: aminofilina, anfotericina B, ampicilina sódica, carbenicilina disódica, cefazolina sódica, cefalotina sódica, cefapirina sódica, clorotiacida sódica, fosfato sódico de dexametasona, gluceptato de eritromicina, heparina sódica, meticilina sódica, nitrofurantoína sódica, oxacilina sódica, clorhidrato de oxitetraciclina, penicilina G potásica, fenitoína sódica, cloruro de potasio (en dextrán al 6% en cloruro de sodio al 0,9%; estable con cloruro de potasio en soluciones "estándares"), clorhidrato de tetraciclina, tiopental sódica, complejo de vitaminas B con vitamina C y warfarina sódica. La compatibilidad depende de factores como el pH, concentración, temperatura y diluyentes usados. Se sugiere consultar referencias especializadas o a farmacéuticos hospitalarios para hallar información más específica.

La inactivación in vitro de los antibióticos aminoglucósidos por acción de los antibióticos beta-lactámicos está bien documentada. Si bien la amikacina es menos susceptible a este efecto, se recomienda no mezclar estos compuestos en la misma jeringa o bolsa IV, a menos que sea para su administración inmediata. Véanse también las secciones Interacciones medicamentosas y Consideraciones de laboratorio.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Sulfato de amikacina (inyectable): 50 mg (de amikacina base) por ml en frascos de 50 ml; *Amiglyde-V*® (Fort Dodge), *Amiject D*® (Butler), *Amikacin K-9*®(RXV), *Amikacin C*® (Phoenix), *Amtech Amimax C*® (IVX), *Caniglide*® (Vedco); genérico (VetTek); (Rx); aprobado para uso en perros.

Sulfato de amikacina (solución intrauterina): 250 mg (de amikacina base) por ml en frascos de 48 ml; *Amifuse E*® (Butler), *Amiglyde-V*® (Fort Dodge), *Amikacin E*® (Phoenix), *Amikacin E*® (RXV), *Amtech Amimax E*® (IVX), *Equi-phar Equiglide*® (Vedco); (Rx). Aprobado para empleo en equinos no destinados al consumo.

ADVERTENCIA. En los EE.UU. el uso de amikacina no está aprobado para bovinos u otros animales destinados al consumo. Los residuos de la droga pueden persistir durante períodos prolongados, en particular en el tejido renal. Para tener pautas respecto al uso y los tiempos de suspensión del tratamiento, contactarse con FARAD (número telefónico y sitio web en el Apéndice).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Amikacina (inyectable): 50 y 250 mg/ml en frascos de 2 y 4 ml, y en jeringas de 2 ml; *Amikin*® (Apothecon); genérico; (Rx).

AMINOFILINA/TEOFILINA

BRONCODILATADOR INHIBIDOR DE LA FOSFODIESTERASA

Consideraciones al recetar

- ▶ Broncodilatador con actividad diurética; usado para el broncoespasmo y el edema pulmonar cardiogénico.
- ▶ Estrecho índice terapéutico en las personas, pero los perros parecen ser menos susceptibles a los efectos tóxicos de niveles plasmáticos altos.
- ▶ Se recomienda el control terapéutico de la droga.
- ▶ Muchas interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Las teofilinas son usadas, principalmente, por sus efectos broncodilatadores, a menudo en pacientes con insuficiencia miocárdica y/o edema pulmonar. A pesar de su empleo rutinario, las metilxantinas deben utilizarse con cautela debido a sus efectos adversos v toxicidad.

Farmacología/Acciones

Las teofilinas inhiben competitivamente a la fosfodiesterasa aumentando, de esta forma, las cantidades de AMP cíclico, lo cual conduce a una mayor liberación de epinefrina endógena. Los niveles elevados de AMPc también pueden inhibir la liberación de histamina y de las sustancias de reacción lenta de la anafilaxia. Los efectos que posee la teofilina sobre la transmisión miocárdica y neuromuscular pueden ser el resultado de la translocación intracelular de calcio ionizado.

Las teofilinas provocan la relajación directa del músculo liso de los bronquios y la vasculatura pulmonar, inducen diuresis, aumentan la secreción ácida del estómago e inhiben las contracciones uterinas. Tienen débil acción cronotrópica e inotrópica, estimulan al SNC y pueden causar estimulación respiratoria (mediada a nivel central).

Farmacocinética

La farmacocinética de la teofilina ha sido estudiada en varias especies domésticas. Después de la administración oral, la velocidad de absorción de las teofilinas está limitada, principalmente, por la disolución de la formulación en el intestino. En estudios llevados a cabo en gatos, perros y caballos, la biodisponibilidad posterior a la administración oral es de casi el 100% cuando no se usan productos de liberación lenta. Un estudio realizado con perros en el que se comparó varios productos de liberación sostenida (Koritz, Neff-Davis y Munsiff, 1986), encontró que la biodisponibilidad varió entre el 30 y el 76%, aproximadamente, dependiendo del producto utilizado.

La teofilina se distribuye en todos los líquidos extracelulares y tejidos corporales. Cruza-la placenta y es distribuida en la leche (alcanza una concentración equivalente al 70% de la alcanzada en suero). En los perros, a niveles séricos terapéuticos, sólo el 7-14% se une a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de la teofilina en perros ha sido documentado en un valor de 0,82 L/kg; en los gatos es de 0,46 L/kg y en los caballos es de 0,85-1,02 L/kg. Debido a los bajos volúmenes de distribución y la baja liposolubilidad de la teofilina, los pacientes obesos deben ser dosificados basándose en el peso corporal magro.

La teofilina es metabolizada, principalmente, en el hígado (en las personas) a 3-metilxantina, que tiene una débil acción broncodilatadora. La depuración renal contribuye sólo con el 10% de toda la depuración plasmática de la teofilina. Se ha documentado una vida media de eliminación (valores promedios) en varias especies: 5,7 horas en los perros; 7,8 horas en los gatos; 11 horas en los cerdos; y 11,9-17 horas en los caballos. En las personas, hay una amplia variación entre pacientes en relación con la vida media sérica y los resultantes niveles séricos. Se podría esperar una variabilidad similar en los pacientes veterinarios, en particular en aquellos con enfermedad concurrente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las teofilinas están contraindicadas en pacientes que evidencian hipersensibilidad a cualquier xantina, incluyendo la teobromina o la cafeína. Los pacientes hipersensibles a la etilendiamina no deben tomar aminofilina.

Las teofilinas deben ser administradas con cautela en pacientes con grave enfermedad cardíaca, desórdenes convulsivantes, úlceras gástricas, hipertiroidismo, enfermedad hepática o renal, hipoxia grave o hipertensión marcada. Debido a que puede causar arritmias o empeorar las preexistentes, estos pacientes deben recibir teofilina sólo con cuidado y con un control estricto. Los neonatos y los gerontes pueden tener una disminución de la depuración de la teofilina y ser, por ende, más sensibles a sus efectos tóxicos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva pueden tener una vida media sérica prolongada de la teofilina.

Efectos adversos

Las teofilinas pueden producir estimulación del SNC e irritación gastrointestinal después de la administración por cualquier vía. La mayoría de los efectos adversos están relacionados con los niveles séricos de la droga y pueden ser sintomáticos a niveles sanguíneos tóxicos; los perros parecen tolerar niveles que pueden ser muy tóxicos para las personas. Algunas excitaciones leves del SNC y alteraciones gastrointestinales son de frecuente presentación al inicio del tratamiento y, por lo general, se resuelven con la administración a largo plazo junto con el control correspondiente y el apropiado ajuste de la dosis.

Los perros y los gatos pueden exhibir signos clínicos de náuseas y vómitos, insomnio, aumento de la secreción gástrica, diarrea, polifagia, polidipsia y poliuria. Los efectos colaterales en caballos están relacionados, la mayoría de las veces, con la dosis y pueden incluir: nerviosismo, excitación (auditiva, táctil y visual), tremores musculares, diaforesis, taquicardia y ataxia. Las convulsiones o las disritmias cardíacas pueden ocurrir ante graves intoxicaciones.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como tipo C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre los fetos pero no hay adecuados estudios en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en humanos.)

Sobredosificación/Toxididad aguda

Los signos clínicos de toxicidad (véase más arriba) suelen estar asociados con niveles mayores a 20 µg/ml en las personas y se vuelven más graves cuando los niveles séricos exceden dicho valor. Se considera que la taquicardia, las arritmias y los efectos sobre el SNC (convulsiones, hipertermia) son los aspectos de toxicidad más peligrosos en la vida del paciente. Los perros parecen tolerar niveles séricos superiores a los 20 µg/ml.

El tratamiento de la toxicidad por teofilina es de soporte. Después de una ingestión oral, se vació el intestino, y se administran carbón activado y catárticos usando métodos estándares y los correspondientes cuidados relacionados con estas prácticas. Los pacientes que padecen convulsiones deben tener un adecuado mantenimiento de las vías aéreas y ser tratados con diazepam IV. El paciente debe estar bajo constante control por las arritmias cardíacas y la taquicardia. Hay que vigilar líquidos y electrólitos y hacer las correcciones necesarias. La hipertermia puede ser tratada con fenotiacínicos y la taquicardia con propranolol si ésta pone en peligro la vida del paciente.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo amikacina, y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios. Los siguientes fármacos pueden disminuir los niveles de teofilina:

- BARBITÚRICOS (fenobarbital)
- CARBAMACEPINA. Puede aumentar o disminuir los niveles.
- **CARBÓN ACTIVADO**
- HIDANTOÍNAS (fenitoína)
- ISONIAZIDA. Puede aumentar o disminuir los niveles.
- KETOCONAZOL
- DIURÉTICOS DEL ASA (furosemida). Pueden aumentar o disminuir los níveles.
- RIFAMPINA
- SIMPATICOMIMÉTICOS (beta-agonistas)

Las siguientes drogas pueden aumentar los niveles de teofilina:

- ALOPURINOL
- BETA-BLOQUEANTES (no selectivos como el propranolol)
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES PARA CALCIO (diltiazem, verapamilo)
- **CIMETIDINA**
- **■** CORTICOSTEROIDES
- FLUOROQUINOLONAS (enrofloxacina, ciprofloxacina). Si se agrega cualquiera de éstas, considerar la disminución de la dosis de teofilina en un 30%. Controlar los parámetros de toxicidad y eficacia. La marbofloxacina reduce la depuración de la teofilina en los perros pero no tiene importancia clínica. En los animales con deterioro renal, la marbofloxacina puede interferir con el metabolismo de la teofilina en grado clínicamente relevante.
- MACRÓLIDOS (eritromicina, clindamicina, lincomicina)
- **TIABENDAZOL**
- HORMONAS TIROIDEAS. En pacientes hipotiroideos.

La teofilina puede disminuir los efectos de las siguientes drogas:

- BENZODIACEPINAS
- LITIO
- **PANCURONIO**
- **PROPOFOL**
- EFEDRINA, ISOPROTERENOL. Puede ocurrir sinergismo tóxico (arritmias) si la teofilina es utilizada en forma concurrente con simpaticomiméticos (en especial, efedrina) o, posiblemente, isoproterenol.

- HALOTANO. La teofilina junto con el halotano pueden aumentar la incidencia de arritmias cardíacas.
- KETAMINA. La teofilina junto con la ketamina pueden aumentar la incidencia de convulsiones.

Consideraciones de laboratorio

- La teofilina puede causar falsas elevaciones de los niveles séricos de ácido úrico si éste es medido con los métodos colorimétricos o de Bittner. Los valores no son afectados si se usa el método de la uricasa.
- Los niveles séricos de teofilina pueden estar falsamente elevados por furosemida, fenilbutazona, probenecida, teobromina, cafeína, sulfatiazol, chocolate o acetaminofeno cuando se emplean métodos espectrofotométricos.

Posologías

Nota: la teofilina tiene un bajo índice terapéutico; determinar la dosis con cuidado. Debido a las características farmacocinéticas de la aminofilina/teofilina, se la debe dosificar basándose en el peso magro en los pacientes obesos. La conversión de dosis entre aminofilina y teofilina puede ser realizada con facilidad utilizando la información encontrada en Química, más adelante. La aminofilina causa un intenso dolor local cuando se administra por vía IM y rara vez es empleada o recomendada por esta ruta.

CANINOS:

- a) Usando *Theochron*® (tabletas de liberación sostenida) o *Theo-Cap*® (cápsulas de liberación sostenida): 10 mg/kg/12 horas oral, en un primer momento; si no se evidencian efectos adversos y no se alcanzan los efectos clínicos deseados, dar 15 mg/kg/12 horas, oral, mientras se controla la posible presentación de efectos adversos (Bach, KuKanich y col., 2004).
- b) Como tratamiento médico adyuvante para signos clínicos leves asociados con colapso traqueal (colapso <50%): aminofilina 11 mg/kg, oral, IM o IV, 3 veces al día (Fossom, 2005).
- c) Para el tratamiento adyuvante de edema pulmonar grave y agudo y broncoconstricción: aminofilina, 4-8 mg/kg IV o IM, o 6-10 mg/kg, oral, cada 8 horas. No se recomienda la administracón por tiempo prolongado (Ware, 2003).
- d) Para la tos: aminofilina 10 mg/kg, oral o IV, 3 veces por día (Anderson-Westberg, 2005).
- e) Como broncodilatador en el colapso traqueal: 11 mg/kg/6-12 horas, oral o IV (Ettinger y Kantrowitz, 2005).

FELINOS:

- a) Usando *Theo-Dur*®: 20 mg/kg, oral, 1 vez por día (por la tarde); usando *Slo-Bid*®: 25 mg/kg, oral, 1 vez por día (por la tarde) (Johnson, 2000). [Nota: los productos *Theo-Dur*® y *Slo-Bid*® mencionados en esta referencia ya no están disponibles en los EE.UU. Aunque no se cuenta con datos que apoyen su empleo en gatos, una alternativa razonable sería el uso cuidadoso de la dosis canina antes mencionada en la referencia de Bach y col. -Plumb].
- b) Usando aminofilina en tabletas: 6,6 mg/kg, oral, 2 veces por día; usando tabletas de liberación sostenida (*Theo-Dur*®): 25-50 mg (dosis total) por gato, oral, por las tardes (Noone, 1999).
- c) Para el tratamiento médico adyuvante para signos clínicos leves asociados con colapso traqueal (colapso <50%): aminofilina 5 mg/kg, oral, 2 veces por día (Fossom, 2005).

- d) Para el tratamiento adyuvante por broncoconstricción asociada con una insuficiencia cardíaca congestiva fulminante: aminofilina 4-8 mg/kg/8-12 horas, SC, IM o IV) (Ware,
- e) Para la tos: aminofilina 5 mg/kg, oral, 2 veces por día (Anderson-Westberg, 2005).

HURONES:

- a) 4,25 mg/kg, oral, 2-3 veces por día (Williams, 2000).
- EQUINOS: (Nota: es una droga clase 3 ARCI UCGFS)

Nota: la aminofilina por vía IV debe ser diluida en al menos 100 ml de dextrosa al 5% en agua o en solución salina normal y administrada lentamente (no más de 25 mg/min).

Para el tratamiento adyuvante del edema pulmonar:

- a) Aminofilina: 2-7 mg/kg/6-12 horas IV; teofilina: 5-15 mg/kg/12 horas, oral (Mogg, 1999).
- b) 11 mg/kg/8-12 horas, oral o IV. Como "ataque" se puede duplicar la dosis inicial o dar una dosis IV y oral al mismo tiempo. La infusión IV debe estar en, aproximadamente, 1 litro de líquidos IV y debe darse en 20-60 minutos. Se recomienda controlar los niveles séricos (Foreman, 1999).

Para el tratamiento advuvante en la enfermedad obstructiva recurrente de las vías aéreas:

- a) Aminofilina: 5-10 mg/kg, oral IV, 2 veces por día (Lavoie,
- b) Aminofilina: 4-6 mg/kg, oral, 3 veces por día (Ainsworth y Hackett, 2004).

Controles

- Eficacia terapéutica y signos clínicos de toxicidad.
- Niveles séricos de estado estable o regular. Los niveles séricos terapéuticos de la teofilina en las personas están, por lo general, entre 10-20 μg/ml. En los pequeños animales, una recomendación para el control de los niveles séricos es medir a través de la concentración basal; el nivel debe ser, como mínimo, 8-10 µg/ml. (Nota: algunos recomiendan no exceder los 15 µg/ml en los caballos.)

Información al cliente

■ Dosificar según lo indicado por el veterinario para maximizar el beneficio de la droga.

Ouimica/Sinónimos

Los derivados de la xantina (aminofilina y teofilina) son considerados relajantes de la musculatura lisa de las vías respiratorias pero también tienen otras acciones farmacológicas. La aminofilina difiere de la teofilina sólo por el agregado de etilendiamina a su estructura y puede tener diferente cantidad de moléculas de agua por hidratación; 100 mg de aminofilina (hidratada) contienen, aproximadamente, 79 mg de teofilina (anhidra), y 100 mg de aminofilina (anhidra) contienen alrededor de 86 mg de teofilina (anhidra). Al contrario, 100 mg de teofilina (anhidra) es equivalente a 116 mg de aminofilina (anhidra) y 127 mg de aminofilina (hidratada).

La aminofilina se presenta en gránulos o polvo de coloración blanca o ligeramente amarilla, de sabor amargo, con olor amoniacal y pKa de 5. La aminofilina es soluble en agua e insoluble en alcohol.

La teofilina es un polvo cristalino blanco e inodoro, con sabor amargo, con un punto de fusión de 270-274 °C. Es poco soluble en alcohol y levemente soluble en agua a un pH de 7, pero la solubilidad aumenta con el incremento del pH.

La aminofilina también se conoce como: aminofilinum, eufilinum, metafilin, teofilaminum, teofilina v etilenodiamina, compuesto de teofilina etilenodiamina, o teofilinum y etilenodiaminum; existen muchas marcas comerciales.

La teofilina también se conoce como: teofilina anhidra o teofilinum: existen muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que sea especificado de otra forma por el fabricante, los productos para uso oral con aminofilina o teofilina se deben mantener en recipientes herméticos y resistentes a la luz, y colocados a temperatura ambiente. No aplastar ni partir los productos orales de liberación sostenida, a menos que esté aprobado hacerlo

La aminofilina invectable debe ser almacenada en frascos monodosis a los que se ha extraído el monóxido de carbono. También se debe almacenar a temperaturas por debajo de los 30 °C protegida del congelamiento y de la luz. Ante la exposición al aire (dióxido de carbono), la aminofilina absorberá dióxido de carbono, perderá etilendiamina y liberará teofilina libre, la que puede precipitar fuera de la solución. No inyectar soluciones con aminofilina que contengan precipitado o cristales visibles.

La aminofilina para inyección es compatible cuando se mezcla con todas las soluciones comúnmente utilizadas para administración IV, pero puede ser incompatible con la fructosa al 10% o soluciones azucaradas invertidas.

La aminofilina es compatible cuando se la mezcla con las siguientes drogas: amobarbital sódico, tosilato de bretilio, gluconato de calcio, succinato sódico de cloranfenicol, fosfato sódico de dexametasona, clorhidrato de dopamina, lactobionato de eritromicina, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de lidocaína, sulfato de mefentermina, meticilina sódica, clorhidrato de metildopa, metronidazol con bicarbonato de sodio, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, cloruro de potasio, secobarbital sódico, bicarbonato sódico, yoduro sódico, sulfato de terbutalina, tiopental sódico y clorhidrato de verapamilo.

Se ha informado que la aminofilina es incompatible (o hay datos conflictivos) con las siguientes drogas: sulfato de amikacina, ácido ascórbico inyectable, sulfato de bleomicina, cefalotina sódica, cefapirina sódica, fosfato de clindamicina, fosfato de codeína, corticotropina, dimenhidrinato, clorhidrato de dobutamina, clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de epinefrina, gluceptato de eritromicina, clorhidrato de hidralacina, clorhidrato de hidroxicina, insulina (regular), clorhidrato de isoproterenol, bitartrato de levorfanol, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de metadona, succinato sódico de metilprednisolona, sulfato de morfina, naficilina sódica, bitartrato de norepinefrina, oxitetraciclina, penicilina G potásica, lactato de pentazocina, clorhidrato de procaína, edisilato o mesilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina, sulfisoxazol diolamina, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de vancomicina y complejo vitamínico B y C. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado y se sugiere consultar con referencias especializadas para una información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha clasificado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase el Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

El listado mencionado es una muestra de productos y tamaños disponibles; consultar referencias especializadas para una guía más completa.

Aminofilina (tabletas): 100 (79 mg de teofilina) y 200 mg (158 mg de teofilina); genéricos; (Rx).

Aminofilina (inyectable): 250 mg/ml (equivalente a 197 mg/ml de teofilina) en frascos ampollas y jeringas con 10 y 20 ml; genéricos; (Rx).

Teofilina (cápsulas y tabletas de liberación sostenida): 100, 125, 200, 300, 400, 450 y 600 mg. (Nota: diferentes productos tienen distintas velocidades de liberación que pueden o no corresponder a los tiempos reales en los pacientes veterinarios); Theophylline Extended-Release (Dey); Theo-24® (UCB Pharma); Theophylline SR (varios); Theochron® (Forest, varios); Theophylline (Able); Theochron® (Inwood); Uniphyl® (Purdue Frederick); genéricos; (Rx).

Teofilina (tabletas y cápsulas); 100, 200 y 300 mg; Bronkodyl® (Winthrop); Elixophyllin® (Forest); genéricos; (Rx).

Teofilina (elixir): 80 mg/15 ml (26,7 mg/5 ml) en pintas, galón y monodosis de 15 y 30 ml; *Asmalix*® (Century); *Elixophyllin*® (Forest); *Lanophyllin*® (Lannett); genéricos; (Rx).

Teofilina y dextrosa (inyectable): frascos con 200 mg en 50 ml (4 mg/ml) y 100 ml (2 mg/ml); frascos con 400 mg en 100 ml (4 mg/ml), 250 ml (1,6 mg/ml), 500 ml (0,8 mg/ml) y 1000 ml (0,4 mg/ml); frascos con 800 mg en 250 ml (3,2 mg/ml), 500 ml (1,6 mg/ml) y 1000 ml (0,8 mg/ml); Teophylline & 5% Dextrose (Abbott & Baxter); (Rx).

AMINOPENTAMIDA, SULFATO HIDROGENADO DE

Centrine®

ANTICOLINÉRGICO/ANTIESPASMÓDICO

Consideraciones al recetar

- Anticolinérgico/antiespasmódico para indicaciones gastrointestinales en pequeños animales.
- ▶ Perfil de efectos adversos típico ("seco, caliente, rojo"); podría causar taquicardia.
- ▶ Contraindicado en glaucoma; relativamente contraindicado en taquicardia, enfermedad cardíaca, obstrucción gastrointestinal, etc.

Usos/Indicaciones

Los fabricantes mencionan que la droga está indicada "para el tratamiento del espasmo visceral abdominal agudo, piloroespasmo o gastritis hipertrófica y náusea, vómitos y/o diarrea asociados" en perros y gatos.

Farmacología/Acciones

La aminopentamida es un anticolinérgico que cuando se lo compara con la atropina tiene un mayor efecto al reducir las contracciones colónicas y menor efecto midriático y salival. Se ha informado que también puede reducir la secreción de ácido gástrico.

Farmacocinética

No se encontró información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los fabricantes ponen al glaucoma como una contraindicación absoluta al tratamiento con esta droga y se la debe emplear con cuidado (si es que debe ser usada) en pacientes con obstrucción pilórica. Además, la aminopentamida no debe ser usada si el paciente tiene antecedentes de hipersensibilidad a las drogas anticolinérgicas, taquicardia secundaria a tirotoxicosis o insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, estado cardíaco inestable durante una hemorragia aguda, enfermedad obstructiva gastrointestinal, ileo paralítico, colitis ulcerativa grave, uropatía obstructiva o miastenia gravis (a menos que sea usada para revertir los efectos adversos de tipo muscarínico secundarios al tratamiento correspondiente).

Los agentes antimuscarínicos deben ser usados con extrema cautela en los pacientes con infecciones gastrointestinales conocidas o sospechadas o con neuropatía autónoma. La atropina u otro antimuscarínico pueden disminuir la motilidad gastrointestinal y prolongar la retención del o los agentes o toxinas causales, prolongando los signos clínicos.

Los antimuscarínicos deben emplearse con cuidado en pacientes con enfermedad hepática o renal, hipertiroidismo, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, taquiarritmias, hipertrofia prostática, reflujo esofágico y en enfermos pediátricos y gerontes.

Efectos adversos

Los efectos adversos que resultan del tratamiento con aminopentamida pueden incluir boca seca y ojos secos, visión borrosa y vacilación urinaria. La retención urinaria es un síntoma de una dosis demasiado alta y la droga deberá suspenderse hasta que se resuelva tal efecto.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se ha encontrado información específica respecto a signos clínicos por sobredosificación aguda o por el tratamiento con este agente. La siguiente discusión se desprende de la monografía de Atropina, que podría ser utilizada como una guía en el tratamiento por sobredosis:

Si hubo una ingestión oral reciente, se puede requerir el vaciamiento del contenido intestinal y la administración de carbón activado y catárticos salinos. Manejar los signos clínicos con tratamiento de soporte y sintomático. No utilizar fenotiacinas ya que pueden contribuir con los efectos anticolinérgicos. Se puede comenzar con la fluidoterapia y los tratamientos estándares para el shock.

El uso de la fisostigmina es controvertido y es probable que deba estar reservado para aquellos casos en los que el paciente exhibe una extrema agitación y están en riesgo de dañarse a sí mismos o a otros, o en aquellos casos en los que hay una taquicardia supraventricular o taquicardia sinusal grave o que ponga en peligro la vida del animal. La dosis usual de fisostigmina (en personas) es 2 mg IV lento (para un adulto peso promedio); si no hay respuesta, se puede repetir cada 20 minutos hasta revertir los efectos tóxicos antimuscarínicos o que tomen lugar los efectos colinérgicos. La dosis en pediatría es de 0,02 mg/kg, IV lento (repetir cada 10 minutos según sea necesario, tal como se explicó) y puede ser una elección razonable para el tratamiento en los pequeños animales. Los efectos adversos de la fisostigmina (broncoconstricción, bradicardia, convulsiones) pueden ser tratados con pequeñas dosis IV de atropina.

Interacciones medicamentosas

No se han observado interacciones específicas con este producto. Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo atropina (un agente similar), y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios :

- ANTIHISTAMÍNICOS, PROCAINAMIDA, QUINIDINA, MEPERIDI-NA, BENZODIACEPINAS, FENOTIACINAS. Pueden favorecer la actividad de la atropina y sus derivados.
- PRIMIDONA, DISOPIRAMIDA, NITRATOS. Pueden potenciar los efectos adversos de la atropina y sus derivados.
- CORTICOSTEROIDES (uso prolongado). Pueden aumentar la presión intraocular.
- NITROFURANTOÍNA, DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACI-DAS, SIMPATICOMIMÉTICOS. La atropina y sus derivados pueden favorecer sus acciones.
- METOCLOPRAMIDA. La atropina y sus derivados pueden antagonizar las acciones de la metoclopramida.

Posologías

CANINOS:

- a) Puede ser administrada cada 8-12 horas, por vía IM, SC u oral. Si no se alcanzan los efectos deseados, la dosis puede ser aumentada en forma gradual hasta 5 veces la descrita a continuación: peso de hasta 4,5 kg: 0,1 mg; 5 a 9 kg: 0,2 mg; 10 a 22,5 kg: 0,3 mg; 23 a 45 kg: 0,4 mg; más de 45 kg: 0,5 mg (prospecto del producto; Centrine® - Fort Dodge).
- b) Para disminuir el tenesmo en los síndromes de malabsorción/maldigestión: 0,1-0,4 mg SC o IM, 2-3 veces por día (Chiapella, 1988).
- c) Como antiemético: 0,1-0,4 mg SC o IM, 2-3 veces por día (Johnson, 1984).

FELINOS:

- a) Tal como lo descrito "a" en caninos.
- b) Como antiemético: 0,1-0,4 mg SC o IM, 2-3 veces por día (Johnson, 1984).
- c) Como tratamiento adyuvante de segunda línea para la enfermedad intestinal inflamatoria refractaria: 0,1-0,4 mg/kg SC, 2-3 veces por día (Washabau, 2000).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (véase arriba).

Información al cliente

■ Contactar con el veterinario si el animal presenta dificultades para orinar o si está molesto por tener los ojos o la boca secos.

Química/Sinónimos

Antiespasmódico, anticolinérgico, el sulfato hidrogenado de aminopentamida tiene por nombre químico a 4-(dimetilamino)-2,2difenilvaleramida.

También es conocido como dimevamida o Centrine®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar las tabletas y la forma inyectable de aminopentamida bajo temperatura ambiente controlada (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Sulfato hidrogenado de aminopentamida (tabletas): 0,2 mg; Centrine® (Fort Dodge); (Rx). Aprobado sólo para uso en perros y gatos.

Sulfato hidrogenado de aminopentamida (inyectable): 0,5 mg/ml en frascos de 10 ml; Centrine® (Fort Dodge); (Rx). Aprobado sólo para uso en perros y gatos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

AMIODARONA, CLORHIDRATO DE

Cordarone®, Pacerone®

ANTIARRÍTMICO CLASE III

Consideraciones al recetar

- Agente antiarrítmico que puede ser usado en los perros para las arritmias asociadas con disfunción del ventrículo izquierdo o para convertir una fibrilación atrial en ritmo sinusal; la experiencia muy limitada requiere un uso cauteloso.
- ▶ Puede ser útil en los caballos para convertir una fibrilación atrial o una taquicardia ventricular en ritmo sinusal.
- ▶ Contraindicado en bloqueos cardíacos de 2do y 3er grado, y en bradiarritmias.
- ▶ En PERROS: los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (vómitos y anorexia) pero también se han documentado neutropenia, trombocitopenia, bradicardia, hepatotoxicidad y positividad a la prueba de Coombs.
- ▶ En CABALLOS: uso limitado; se debe determinar el perfil seguro de efectos adversos; ante el uso IV para la conversión de la fibrilación atrial se ha registrado debilidad de miembros posteriores y aumento de la bilirrubina.
- Muchas interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Debido a su potencial tóxico y a la falta de experiencia con el uso en pacientes caninos y equinos, la amiodarona suele ser empleada cuando otros fármacos menos tóxicos o usados con más frecuencia son inefectivos. Puede ser útil en los perros y los caballos para convertir la fibrilación atrial en ritmo sinusal y en los perros con arritmias asociadas con disfunción ventricular izquierda. Un caballo con taquicardia ventricular fue convertido a ritmo sinusal usando esta droga.

Como el riesgo de muerte súbita es alto en los Doberman que exhiben una taquicardia ventricular rápida y de complejos anchos o con síncope asociado con contracciones ventriculares prematuras recurrentes, la amiodarona puede ser útil cuando otras drogas han sido inefectivas.

Farmacología/Acciones

El mecanismo de acción de la amiodarona no está comprendido del todo; parece ser un bloqueante de los canales del potasio que posee una farmacología única con respecto a otros antiarrítmicos. Se lo puede clasificar mejor como un antiarrítmico clase III que también bloquea a los canales de sodio y calcio, así como también a los receptores beta-adrenérgicos. Las principales propiedades son la prolongación de la duración del potencial de acción de la célula miocárdica y del período refractario.

Farmacocinética

La amiodarona puede ser administrada por vía parenteral u oral. La droga es ampliamente distribuida a través del cuerpo y puede acumularse en el tejido adiposo. La amiodarona es metabolizada por el hígado en un metabolito activo, la desetilamiodarona. Después de la administración oral de una sola dosis en perros normales, la vida media plasmática de la amiodarona tuvo un promedio de 7,5 horas, pero la dosificación repetida aumentó su vida media a un lapso de 11 horas a 3,2 días.

En los caballos, la amiodarona tiene una baja biodisponibilidad oral (entre 6-34%) y los niveles máximos de la amiodarona y de la desetilamiodarona ocurren unas 7-8 horas después, de la dosis oral. Posterior a la administración IV, la droga es ampliamente distribuida con un volumen aparentemente alto (31 L/kg). En los caballos, la amiodarona se une a las proteínas plasmáticas en un porcentaje relativamente alto (96%). La depuración fue de 0,35 L/kg/hora y la vida mediana de eliminación para la amiodarona y la desetilamiodarona fue de, aproximadamente, 51 y 75 horas, repectivamente (DeClerq, Baert y col., 2006).

En las personas, la absorción oral es lenta y variable, con una biodisponibilidad que oscila entre 22 y 86%. La vida media de eliminación para la amiodarona y la desetilamiodarona oscila entre 2,5 y 10 días después de una sola dosis pero con el uso crónico estos valores se modifican a 53 y 60 días, respectivamente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Se considera que la amiodarona está contraindicada en los pacientes humanos hipersensibles a ella, que tienen una grave disfunción del nódulo sinusal con ella bradicardia sinusal marcada, bloqueo cardíaco de $2^{\rm do}$ y $3^{\rm er}$ grado o un síncope bradicárdico.

La experiencia clínica en los pacientes veterinarios es limitada. Considerar su uso sólo cuando otras drogas menos tóxicas y más comunes han sido inefectivas.

Efectos adversos

Los efectos gastrointestinales (por ej., anorexia, vómitos) son las reacciones adversas más probables observadas según el número limitado de pacientes caninos tratados. La hepatopatía (bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas) ha sido registrada en perros que recibieron amiodarona. Debido a que los efectos hepáticos pueden ocurrir antes de que se observen signos clínicos, se recomienda realizar una evaluación seriada rutinaria de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina. Otros efectos adversos informados en los perros incluyen bradicardia, neutropenia, trombocitopenia o positividad a la prueba de Coombs. Durante la infusión IV se puede percibir dolor en el sitio de inyección y prurito e hiperemia faciales. Es posible observar depósitos corneales en perros tratados con amiodarona, pero este efecto parece ser menos frecuente que en las personas.

En estas últimas, los efectos adversos son muy comunes durante la terapia con amiodarona. Aquellos que causan con mayor frecuencia la suspensión del fármaco incluyen: infiltrado o fibrosis pulmonar (algunas veces mortal), aumento de las enzimas hepáticas, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia ventricular paroxística, disfunción tiroidea (hipo o hipertiroidismo). Un efecto poco frecuente visto en algunos individuos es una coloración azulada sobre la piel. Los depósitos corneales reversibles son observados en la mayoría de las personas tratadas con amiodarona.

La experiencia clínica en perros es limitada; el perfil de efectos adversos de esta droga en las personas hace que sea usada en pacientes veterinarios sólo cuando otros agentes menos tóxicos son inefectivos y se considera que el tratamiento es necesario.

Seguridad en reproducción y lactancia

En los animales de laboratorio, la amiodarona ha mostrado ser embriotóxica en altas dosis y se han detectado anormalidades tiroideas congénitas en las crías. Usar la droga durante preñez sólo cuando los posibles beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptable a pesar de sus potenciales riesgos.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La experiencia con la sobredosificación clínica es limitada; los efectos adversos con mayor probabilidad de ser vistos son hipotensión, bradicardia, shock cardiogénico, bloqueo AV y hepatotoxicidad. El tratamiento es de soporte. La bradicardia puede ser controlada con un marcapasos o un agonista β_1 (por ej., isoproterenol); la hipotensión se controla con agentes inotrópicos positivos o vasopresores. Ni la amiodarona ni su metabolito activo son dializables.

Interacciones medicamentosas

Pueden ocurrir varias posibles interacciones medicamentosas significativas con el uso de la amiodarona. El siguiente es un listado parcial de aquellas que han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo amiodarona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

La amiodarona puede aumentar significativamente los niveles séricos y/o los efectos farmacológicos o tóxicos de:

- ANTICOAGULANTES (warfarina)
- **DIGOXINA**
- CICLOSPORINA
- LIDOCAÍNA
- METOTREXATO (con administración prolongada de amiodarona).
- FENITOÍNA
- PROCAINAMIDA
- **OUINIDINA**

La amiodarona puede tener efectos aditivos sobre el intervalo QTc; pueden producirse importantes arritmias.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, itraconazol, etc.)
- **■** CISAPRIDA
- **■** DISOPIRAMIDA
- DOLASETRON
- FLUOROQUINOLONAS (algunas, tales como la moxifloxacina; o la enrofloxacina ni la marbofloxacina, etc.)
- MACRÓLIDOS (por ej., eritromicina)

Otras interacciones con la amiodarona incluyen:

- ANESTÉSICOS GENERALES. Aumento del riesgo de hipotensión o arritmias.
- BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS. Posible potenciación de bradicardia, bloqueo AV o paro sinusal.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (por ej., diltiazem, verapamilo). Posible potenciación de bradicardia, bloqueo AV o paro sinusal.
- CIMETIDINA. Aumenta los niveles de amiodarona.
- CICLOSPORINA. Aumento de los niveles de ciclosporina; puede aumentar la creatinina.
- FENTANILO. Posible hipotensión, bradicardia.
- RIFAMPINA. Disminución de los níveles de amiodarona.

Consideraciones de laboratorio

- A pesar de que la mayoría de los pacientes permanecen eutiroideos mientras reciben amiodarona, esta droga puede causar un aumento de los niveles séricos de T4 y de T3 inversa, y una reducción de la T, sérica.
- Se cree que las concentraciones séricas terapéuticas en personas de 1-2,5 µg/ml son también aplicables a los perros.
- La amiodarona puede causar positividad en las pruebas de

Posologías

Nota: algunas referencias en medicina humana mencionan que debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas con fármacos usados con anterioridad, la naturaleza potencialmente mortal de las arritmias tratadas y la falta de predicción de respuesta de la amiodarona, la droga debe ser administrada en un primer momento (dosis de ataque) en un lapso de varios días en pacientes internados en los que se pueda realizar un adecuado control.

CANINOS.

Para la conversión de la fibrilación atrial:

a) En el momento de escribir este artículo (2007) se han publicado un informe de caso (Oyama y Prosek, 2006) y una evaluación retrospectiva (Saunders, Miller y col., 2006) con el uso de la amiodarona para la conversión de una fibrilación atrial en perros. Las dosis recomendadas deben ser aún definidas; leer en la bibliografía actual en busca de más recomendaciones.

Para la taquicardia ventricular recurrente no controlada con otras drogas menos tóxicas:

- a) 10-25 mg/kg, oral, 2 veces por día, durante 7 días seguido por 5-7,5 mg/kg, oral, 2 veces por día, durante 14 días, seguido por 7,5 mg/kg, oral, 1 vez por día (Calvert, 1995).
- b) Para las arritmias ventriculares secundarias a una cardiomiopatía oculta en Doberman 10 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 1 semana y luego 8/mg/kg, oral, 1 vez por día. Para una taquicardia ventricular grave, se agrega mexiletina a 5-8 mg/kg 3 veces por día durante 1 semana. Una vez confirmada la eficacia, se suspende la administración de mexiletina (Calvert y Mieurs, 2000).
- c) Administrar la amiodarona como en "b" pero después de 6 meses se puede reducir la dosis a 5 mg/kg, 1 vez por día (Meurs, 2005).
- d) 10-20 mg/kg/12 horas, oral (Fox, 2003a).

Para la conversión de la fibrilación atrial o la taquicardia ven-

a) 5 mg/kg/hora durante 1 hora, seguido por 0,83 mg/kg/ hora durante 23 horas y luego por 1,9 mg/kg/hora durante las siguientes 30 horas. En un estudio (con fibrilación atrial), la infusión se suspendió cuando ocurrió la conversión o cuando se observó algún efecto colateral. Cuatro de 6 caballos fueron convertidos ante una fibrilación atrial; 1 con una fibrilación ventricular. Para aumentar la tasa de éxito y disminuir los efectos adversos, el régimen de administración debe ser sometido a mayores adaptaciones basándose en los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos en caballos (De Clerq, van Loon y col., 2006a, 2006b).

Controles

- Eficacia (ECG).
- Toxicidad (efectos digestivos; hemograma completo; enzimas hepáticas seriadas; pruebas de función tiroidea; tensión arterial; radiografías pulmorales si hay signos de disnea o tos).

Información al cliente

■ Debido a la naturaleza experimental (relativamente pocos pacientes caninos/equinos han recibido este fármaco) y a la toxicidad asociada con su uso, los clientes deben dar su consentimiento antes de prescribir la droga.

Química/Sinónimos

La amiodarona, un benzofurano yodado, es estructural y farmacológicamente única en comparación con otros antiarrítmicos. Se presenta como un polvo lipofílico de color blanco a crema, con pK, de alrededor de 6,6. Las tabletas con 200 mg de amiodarona contienen, aproximadamente, 75 mg de vodo.

El clorhidrato de amiodarona también puede ser conocido como: clorhidrato de amiodaroni, L-3428, 51087N o SKF-33134-A; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben ser almacenadas en recipientes cerrados, a temperatura ambiente y protegidas de la luz. Desde la fecha de elaboración se establece una fecha de vencimiento de 3 años.

El producto inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente y debe ser protegido de la luz y de la exposición al calor. Mientras se administra, la protección contra la luz no es necesaria. Usar dextrosa al 5% en agua como diluyente IV. La amiodarona es compatible con dobutamida, lidocaína, cloruro de potasio, procainamida, propafenona y verapamilo. Se ha documentado una compatibilidad variable con la furosemida y el gluconato de quinidina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Amiodarona (tabletas orales): 100, 200 y 400 mg; Cordarone® (Wyeth-Ayerst); Pacerone® (Upsher-Smith); genérico; (Rx). Amiodarona (concentrado para inyección) (para infusión IV): 50 mg/ml en ampollas y frascos ampolla con 3 ml; Cordarone® (Wyeth-Ayerst); genéricos; (Rx).

Amitraz - Véase Agentes dermatológicos, en el Apéndice

AMITRIPTILINA, CLORHIDRATO DE

Elavil®

MODIFICADOR TRICÍCLICO DE LA CONDUCTA; ANTIPRURÍTICO; MODIFICADOR DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Consideraciones al recetar

- "Antidepresivo" tricíclico usado principalmente para los desórdenes de la conducta y el dolor neuropático/prurito en los pequeños animales.
- Puede disminuir el umbral convulsivante en los animales epilépticos.
- ▶ Los efectos sedantes y anticolinérgicos son las reacciones adversas más probables.
- La sobredosis puede ser muy importante tanto en los animales como en las personas.

Usos/Indicaciones

La amitriptilina ha sido utilizada para desórdenes de la conducta tales como ansiedad por separación o ansiedad generalizada en perros, y para el aseo excesivo, la marcación con orina y la ansiedad en los felinos. La amitriptilina puede ser útil para el tratamiento adyuvante del prurito o el dolor neuropático crónico originado en perros y gatos. En los felinos, podría ser útil para el tratamiento adyuvante de la enfermedad del tracto urinario bajo. La amitriptilina ha sido probada para reducir el desplume en las aves.

Farmacología/Acciones

La amitriptilina (y su metabolito activo, la nortriptilina) tiene un complicado perfil farmacológico. Desde un punto de vista algo simplificado, tiene tres características principales: bloqueo de la bomba de aminas aumentando, de esta forma, los niveles de neurotransmisores (principalmente el de serotonina pero también el de norepinefrina), sedación y actividad anticolinérgica central y periférica. Otros efectos farmacológicos incluyen estabilización de los mastocitos por antagonismo con los receptores H₁ y antagonismo de los receptores para el glutamato y canales de sodio. En los animales, los antidepresivos tríclicos tienen acciones similares a las fenotiacinas en referencia a alterar las conductas de evasión.

Farmacocinética

La amitriptilina es absorbida con facilidad a través del tracto gastrointestinal y la vía parenteral. Los niveles máximos ocurren dentro de las 2-12 horas. La amitriptiloina tiene elevada unión a las proteínas plasmáticas, ingresa al SNC y a la leche materna alcanzando niveles iguales o superiores a los encontrados en el suero materno. La droga es metabolizada en el hígado dando varios metabolitos, incluyendo la nortriptilina (el cual es activo). En las personas, la vida media terminal es de, aproximadamente, 30 horas. La vida media en perros es de 6-8 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Estos agentes están contraindicados si se ha observado sensibilidad previa con otros tricíclicos. El uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa suele estar contraindicado. Usar con extrema cautela en los pacientes con desórdenes convulsivantes, ya que los agentes tricíclicos pueden reducir el umbral convulsivante. Emplear con cuidado en pacientes con desórdenes tiroideos, alteraciones hepáticas, queratoconjuntivitis seca, glaucoma, arritmias cardíacas, diabetes o tumores adrenales.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia con los tricíclicos se relacionan con sus propiedades sedantes y anticolinérgicas (constipación, retención urinaria). En ocasiones, los perros exhiben hiperexcitabilidad y, rara vez, desarrollan convulsiones. Sin embargo, los efectos adversos pueden recorrer toda la gama de aparatos y sistemas, incluyendo el corazón (arritmias), hematológico (mielosupresión), gastrointestinal (diarrea, vómitos), endocrino, etc. Los gatos pueden desarrollar los siguientes efectos adversos: sedación, hipersalivación, retención urinaria, anorexia, trombocitopenia, neutropenia, manto piloso descuidado, vómitos, ataxia, desorientación y alteraciones de la conductividad cardíaca.

Seguridad en reproducción y lactancia

Existen informes aislados sobre anormalidades por reducción de miembros; restringir el uso en animales preñados sólo cuando los beneficios superan con claridad a los riesgos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación con tricíclicos puede ser peligrosa para la vida (arritmias, colapso cardiorrespiratorio). Debido a que la toxicidad y el tratamiento son puntos complicados y controvertidos, se recomienda contactar con el centro de control de intoxicaciones para más información ante cualquier posible situación de sobredosificación.

Hubo 25 exposiciones a la amitriptilina informadas al ASPCA-APCC (Centro de Control de Intoxicación Animal; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. En estos casos, 21 fueron gatos de los que 5 mostraron signos clínicos. Los hallazgos comunes registrados (en orden decreciente de frecuencia) incluyen: anorexia, midriasis y adipsia. Los restantes 4 casos eran perros, sin que éstos evidenciaran signos clínicos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo amitriptilina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOLINÉRGICOS. Aumentan los efectos; hipertermia y posible íleo.
- CIMETIDINA. Puede inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos y aumentar el riesgo de toxicidad.
- CISAPRIDA. Puede tener efectos aditivos sobre el intervalo QT_C; es factible que se desarrollen arritmias posiblemente importantes.
- DEPRESORES DEL SNC. Aumento de los efectos.
- DIAZEPAM. Posible aumento de los niveles de la amitriptilina.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo selegilina y amitraz). Posible desarrollo del síndrome serotoninérgico que pone en peligro la vida del paciente; no se recomienda el uso conjunto.
- INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN SELECTIVA DE SEROTONI-NA (por ej., fluoxetina, etc.). Posible aumento de los niveles de

amitriptilina, mayor riesgo de síndrome serotoninérgico. Nota: los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y la amitriptilina suelen usarse juntos para el tratamiento de los desórdenes de conducta en veterinaria pero se sugiere aumentar los controles en busca de efectos adversos.

- SIMPATICOMIMÉTICOS. Pueden aumentar el riesgo de efectos cardíacos (arritmias, hipertensión, hiperpirexia).
- AGENTESTIROIDEOS. Aumenta el riesgo de arritmias; controlar.

Consideraciones de laboratorio

- Los tricíclicos pueden ensanchar el complejo QRS, prolongar el intervalo PR e invertir o aplanar la onda T en el ECG.
- La respuesta a la metapirona puede estar disminuida por la amitriptilina.
- Los tricíclicos pueden alterar (aumentar o disminuir) los niveles de glucosa en sangre.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante del prurito:

- a) 1-2 mg/kg/12 horas, oral (Paradis y Scott, 1992).
- b) Para la dermatitis prurítica acral: 2,2 mg/kg, oral, 2 veces por día; sólo en ocasiones será efectiva. Se recomienda probar durante 2-4 semanas (Rosychuck, 1991).

Para los desórdenes de conducta tratables con tricíclicos:

- a) Para la ansiedad por separación o generalizada: 1-2 mg/kg/12 horas, oral; con procedimientos de modificación de conducta (Shanley y Overall, 1992; Line, 2000; Overall, 2000).
- b) 1-4 mg/kg/12 horas, oral. Comenzar con 1-2 mg/kg/12 horas, oral, durante 2 semanas; luego aumentar a 1 mg/kg hasta una dosis máxima de 4 mg/kg, según sea necesario. Si no hay respuesta clínica, disminuir la dosis dada en 1 mg/kg/12 horas, oral, durante lapsos de 2 semanas hasta alcanzar la dosis inicial (Virga, 2002).
- c) 2,2-4,4 mg/kg/12 horas, oral, (Reisner y Houpt, 2000).
- d) 0,25-1,5 mg/kg/12-24 horas, oral (Crowell-Davis, 1999). Para dolor neuropático:
- a) 1-2 mg/kg/12-24 horas, oral (Hardie, 2000).
- b) Para el tratamiento adyuvante del dolor asociado con el osteosarcoma apendicular: 1-2 mg/kg/12-24 horas, oral (Liptak y Ehrhart, 2005).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de los desórdenes de conducta tratables con tricíclicos:

- a) 5-10 mg/gato, oral, 1 vez al día (Miller, 1989; Marder, 1991; Reisner y Houpt, 2000).
- b) 0,5-2 mg/kg/12-24 horas, oral; comenzar con 0,5 mg/kg/12 horas, oral, (Overall, 2000).
- c) 0,5-1 mg/kg/12-24 horas, oral (Crowell-Davis, 1999).
- d) 0,5-1 mg/kg/12-24 horas, oral .Permitir que transcurran 3-4 semanas para el período de prueba inicial (Virga, 2002).

Para las conductas de automutilación asociadas con la ansiedad:

- a) 5-10 mg/gato, oral, 1-2 veces por día; con procedimientos de modificación de la conducta (Shanley y Overall, 1992)
- b) 1-2 mg/kg/12 horas, oral (Line, 2000).

Para el prurito (después de que otras terapias convencionales han fallado):

a) 5-10 mg/gato, oral, 1 vez por día; o 2,5-7,5 mg/gato 1-2 veces por día. Cuando se suspende la droga, hacerlo en un período de 1-3 semanas (Messinger, 2000).

Para el tratamiento sintomático de la enfermedad del tracto urinario inferior.

- a) 2,5-12,5 mg totales, oral, 1 vez por día, durante la noche (Bartges, 2006e).
- b) 5-10 mg totales, oral, 1 vez por día, durante la noche. La droga es de uso popular en la actualidad y se requieren más estudios al respecto (Senior, 2006).
- c) Reservado para casos graves, con signos recurrentes; 2,5-12,5 mg totales, oral, en el momento en el que el propietario se retira durante la noche. La dosis se ajusta para producir un efecto calmante apenas perceptible sobre el gato. Si no se observa una mejoría en un lapso de 2 meses, la medicación se puede disminuir gradualmente y luego suspender (Buffington, 2006).

Para el dolor neuropático:

- a) 2,5-12,5 mg/gato, oral, 1 vez por día (Hardie, 2000).
- b) 0,5-2 mg/kg, oral, 1 vez por día; puede ser un agregado útil al tratamiento con AINE en el dolor crónico (Lascelles, Robertson y col., 2003).

AVES:

Para el tratamiento adyuvante del desplume:

a) 1-2 mg/kg/12-24 horas, oral. Informes anecdóticos indican alguna utilidad. Salvo por los efectos colaterales, puede ser necesario un curso más prolongado de tratamiento para determinar la eficacia (Lightfoot, 2001).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos; se recomienda realizar una evaluación cardíaca, hemograma y un perfil de química sérica previo al trata-
- Para los gatos, algunos veterinarios recomiendan evaluar las enzimas hepáticas antes del tratamiento, 1 mes después de comenzado el mismo y cada año posteriormente.

Información al cliente

- Todos los tricíclicos deben ser provistos en un envase resistente a los niños y se los debe mantener alejados de niños y mascotas.
- Pueden transcurrir varias semanas antes de observar una eficacia y se debe continuar la dosificación tal como se prescribió. No detener abruptamente la administración del medicamento sin el consejo del veterinario.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de amitriptilina, un derivado dibenzocicloheptano tricíclico, se presenta como un polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro o casi inodoro, que es libremente soluble en agua o alcohol. Tiene un gusto amargo y deja una sensación ardiente; presenta un pK, de 9,4.

La amitriptilina es también conocida como clorhidrato de amitriptilini; hay muchos nombres comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de amitriptilina deben ser almacenadas a temperatura ambiente. El producto inyectable debe ser mantenido sin congelar y protegido de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clorhidrato de amitriptilina (tabletas): 10, 25, 50, 75, 100 y 150 mg; genéricos; (Rx).

Hay también productos combinados para uso oral que contienen amitriptilina y clordiacepóxido, y amitriptilina y perfenacina.

AMLODIPINA, BESILATO DE

Norvasc®

BLOQUEANTE DE LOS CANALES DEL CALCIO

Consideraciones al recetar

- ▶ Es el bloqueante de los canales del calcio más utilizado para el tratamiento de la hipertensión, en especial en los gatos.
- Leve efecto inotrópico negativo; usar con cuidado en los pacientes con enfermedades cardíacas y disfunción hepática.
- ▶ Podría causar anorexia e hipotensión en gatos durante el inicio del tratamiento.
- ▶ La hipertensión puede reaparecer con rapidez si se pasa por alto una dosificación.

Usos/Indicaciones

La administración oral de amlodipina parece ser útil para el tratamiento de la hipertensión en gatos y muchos la consideran la droga de elección para esta indicación. En los estudios farmacocinéticos, la amlodipina ha disminuido la presión sanguínea en los perros con insuficiencia renal crónica pero su eficacia para el tratamiento de la hipertensión en caninos ha sido decepcionante.

Por lo general, la hipertensión en gatos es secundaria a otras enfermedades (a menudo insuficiencia renal o causas cardíacas tales como la cardiomiopatía tirotóxica o la cardiomiopatía hipertrófica primaria) y, muchas veces, es observada en gatos de edad media y en gerontes. Estos animales presentan, con frecuencia, signos clínicos agudos tales como ceguera, convulsiones, colapso o paresia. Un gato suele considerarse hipertenso si la presión sanguínea sistólica es superior a 160 mm Hg. Los informes preliminares indican que si el tratamiento antihipertensivo se comienza con rapidez, se podría recuperar algo de visión en alrededor del 50% de los casos de ceguera secundaria a hipertensión.

Farmacología/Acciones

La amlodipina inhibe el influjo de calcio a través de la membrana celular tanto en el músculo cardíaco como en el músculo liso vascular. Tiene un mayor efecto sobre este último y actúa, de esta manera, como un vasodilatador arteriolar periférico que reduce la poscarga. La amlodipina también deprime la formación de impulsos (automaticidad) y la velocidad de conducción en el músculo cardíaco.

Farmacocinética

No se han encontrado datos específicos para felinos acerca de la farmacocinética de la droga. En las personas, la biodisponibilidad

de la amlodipina no parece alterarse por la presencia de alimento en el intestino. La droga es absorbida lentamente, pero casi por completo, después de la administración oral. La concentración plasmática máxima se produce 6-9 horas después de la administración y los efectos sobre la presión sanguínea se ven demorados en correspondencia a esto. La droga se une a las proteínas plasmáticas en un alto porcentaje (aproximadamente 93%). Sin embargo, las interacciones medicamentosas asociadas con el posible desplazamiento desde estos sitios no fueron dilucidadas. La amlodipina es metabolizada lentamente pero casi en su totalidad a compuestos inactivos en el hígado. La vida media plasmática terminal es de aproximadamente 35 horas en las personas sanas, pero se prolonga en los ancianos y en aquellos pacientes con hipertensión o disfunción hepática.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debido a que la amlodipina puede tener efectos inotrópicos negativos leves, se debe usar con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico. Es necesario utilizarla con precaución en pacientes con enfermedad hepática o con riesgo de hipotensión. Una contraindicación relativa para esta droga existe en las personas con estenosis aórtica avanzada.

Se ha considerado que el uso de la amlodipina sola para el tratamiento de la hipertensión en gatos con enfermedad renal puede exponer a los glomérulos a presiones más altas secundarias a la constricción de la arteriola eferente. Esto se debe al aumento localizado de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona que permite, de esta manera, un daño progresivo hacia los glomérulos. Se ha postulado que el uso de un inhibidor de la ECA junto con amlodipina puede ayudar a evitar esta presentación (Stepian, 2006a).

Efectos adversos

Debido a que la amlodipina tiene un inicio de acción relativamente lento, la hipotensión y la inapetencia suelen estar ausentes en el gato. Con poca frecuencia, los gatos pueden desarrollar azotemia, letargo, hipopotasemia, taquicardia refleja y pérdida de peso. En las personas que están recibiendo amlodipina, el dolor de cabeza (incidencia del 7,3%) es el problema informado con mayor frecuencia.

Seguridad en reproducción y lactancia

A pesar de que no se ha observado ninguna evidencia de deterioro de la fertilidad en ratas cuando recibieron una dosis 8 veces superior a la correspondiente, la amlodipina ha demostrado ser fetotóxica (la tasa de muerte intrauterina aumenta 5 veces) en los animales de laboratorio (ratas, conejos) a dosis muy altas. No hay evidencia de teratogenicidad o mutagenicidad en los animales de laboratorio que han sido estudiados. En las ratas, la amlodipina prolonga el trabajo de parto. No se sabe si la droga ingresa a la leche materna. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hubo 69 exposiciones a la amlodipina informadas a la ASPCA-APCC (Centro de Control de Intoxicación Animal; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 59 correspondieron a perros (de los cuales 7 evidenciaron signos clínicos) mientras que los 10 casos restantes eran gatos (2 de

los cuales presentaron signos clínicos). Los hallazgos comunes en perros (registrados en orden decreciente de frecuencia) incluyeron anorexia, letargo, taquicardia, acidosis y bradicardia. Los hallazgos comunes en gatos (en orden decreciente) incluyeron letargo v polidipsia.

La limitada experiencia con otros bloqueantes de los canales del calcio en las personas ha mostrado que se puede producir una profunda hipotensión y bradicardia. Cuando es posible, la sobredosis masiva debe ser manejada por medio del vaciamiento intestinal y el tratamiento de soporte. El uso de β -agonistas y de calcio por vía intravenosa puede ser beneficioso.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo amlodipina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

No hay interacciones droga-droga clínicamente significativas que hayan sido observadas específicamente con la amlodipina hasta el momento. Sin embargo, el uso concomitante de diuréticos, beta-bloqueantes, Otros vasodilatadores u otros agentes que puedan disminuir la presión sanguínea (como el fentanilo) con amlodipina puede causar hipotensión. El jugo/polvo de pomelo puede alterar la disponibilidad.

Consideraciones de laboratorio

No se han encontrado consideraciones específicas.

Posologías

FELINOS:

Para el tratamiento de la hipertensión sistémica:

- a) 0,625 mg (1/4 de una tableta de 2,5 mg), oral, 1 vez por día; algunos gatos más grandes (>4 kg) o aquellos con hipertensión grave pueden requerir una dosis de 1,25 mg, oral, 2 veces al día. Ajustar la dosis con cuidado, basándose en las determinación de la presión sanguínea (Brown y Henik, 2000; Trepanier, 1999).
- b) 0,625-1,25 mg totales, oral, 1 vez por día. Droga de elección; a menudo es exitosa como único agente; puede administrarse junto con un inhibidor de la ECA, un beta-bloqueante o un diurético, si es necesario. El efecto máximo se advierte a los 7 días de tratamiento (Sparkes, 2003a).

■ CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca re-

- a) Para el tratamiento de la degeneración avanzada de la válvula mitral, como un reductor de la poscarga después de haber establecido el tratamiento de mantenimiento con un inhibidor de la ECA: 0,2-0,4 mg/kg, oral, 2 veces por día. Iniciar el tratamiento con 0,1 mg/kg, oral, 2 veces por día, y aumentar la dosis semanalmente mientras se controla la presión sanguínea (Kraus, 2003).
- b) Como un vasodilatador arterial, en particular en perros con insuficiencia cardíaca congestiva moderadamente refractaria o recurrente secundaria a una regurgitación mitral y presión sanguínea mantenida: comenzar con 0,1 mg/kg/12-24 horas, ajustar la dosis según sea necesario hasta 0,25 mg/kg/12-24 horas, oral, controlar la presión sanguínea (DeFrancesco, 2006).

Para el tratamiento de la hipertensión sistémica en perros con enfermedad renal crónica:

- a) 0,05-0,25 mg/kg, oral, 1 vez por día. En muchos perros, la amlodipina parece ser menos efectiva, aun en dosis altas (1 mg/kg/día) (Brown, Brown y col., 2006).
- b) 0,1-0,2 mg/kg/12-24 horas, oral (Stepian, 2006a).

Controles

- Presión sanguínea.
- Examen oftálmico.
- Efectos adversos

Información al cliente

- Se puede dar con el alimento.
- El pasar por alto una dosificación puede causar una rápida reaparición de los signos y daños secundarios a la hipertensión.

Química/Sinónimos

El besilato de amlodipina, una dihidropiridina bloqueante del canal de calcio, se presenta como un polvo cristalino blanco ligeramente soluble en agua y moderadamente soluble en alcohol.

El besilato de amlodipina también puede ser conocido como: amlodipini besilas, UK-48340-26 o UK-48340-11 (maleato de amlodipina); hay muchos nombres comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar las tabletas de amlodipina a temperatura ambiente, en recipientes cerrados y resistentes a la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO EN VETERINARIA: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA VETERINARIA:

Amlodipina (tabletas): 2,5, 5 y 10 mg; Norvasc® (Pfizer); Amvaz® (Reddy); (Rx).

Se cuenta con productos combinados con dosis fijas con benazepril (Lotrel®) o atorvastatina (Caduet®).

AMONIO, CLORURO DE

Uroeze®

AGENTE ACIDIFICANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Acidificante urinario; tratamiento de la alcalosis metabólica.
- ▶ Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o uremia.
- Los posibles efectos adversos son, principalmente, trastornos gastrointestinales; el uso IV puede conducir a una acidosis metabólica.
- ▶ Puede aumentar la excreción de quinidina; disminuye la eficacia de la eritromicina o de los aminoglucósidos en orina.

Usos/Indicaciones

Las indicaciones veterinarias para el uso del cloruro de amonio son como acidificante urinario, para ayudar a evitar la formación y disolver ciertos tipos de cálculos urinarios (por ej., estruvita), para favorecer la excreción renal de algunos tipos de toxinas (por ej., estroncio, estricnina) o drogas (por ej., quinidina) o para favorecer la eficacia de ciertos antibióticos (por ej., clortetraciclina, mandelato de metenamina, nitrofurantoína, oxitetraciclina, penicilina G o tetraciclina) cuando se usan en el tratamiento de las infecciones urinarias. El cloruro de amonio también ha sido administrado por vía IV para una rápida corrección de la alcalosis metabólica.

Debido a que los cambios en las dietas felinas para la restricción de estruvita y en las dietas terapéuticas contra la estruvita (ej., s/d) causan aciduria, el cloruro de amonio no suele recomendarse en gatos con cálculos de estruvita.

Farmacologia/Acciones

Las propiedades acidificantes del cloruro de amonio son causadas por su disociación en iones cloruro y amonio in vivo. El catión amonio es convertido en el hígado a urea con la liberación de un ion hidrógeno. Este ion se combina con bicarbonato para formar agua y dióxido de carbono. En el líquido extracelular, los iones cloruro se combinan con bases fijas y disminuyen la reserva alcalina del cuerpo. El efecto neto incluye la disminución de los niveles séricos de bicarbonato y del pH de la sangre y la orina.

El exceso de iones cloruro presentados a los riñones no es completamente reabsorbido por los túbulos y son excretados con cationes (principalmente con sodio) y agua. Por lo general, este efecto diurético es compensado en los riñones después de unos pocos días de tratamiento.

Farmacocinética

No se ha encontrado información sobre la farmacocinética de este agente en especies veterinarias. En las personas, el cloruro de amonio es absorbido con rapidez a través del tracto gastrointestinal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El cloruro de amonio está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave, ya que el amoníaco puede acumularse y causar toxicidad. En general, el cloruro de amoníaco no debe ser administrado a los pacientes urémicos ya que puede intensificar la acidosis metabólica existente en algunos de estos enfermos. Ya que puede ocurrir la depleción de sodio, el cloruro de amonio no debe suministrarse solo en los pacientes con grave insuficiencia renal y alcalosis metabólica secundaria a vómitos con pérdida de ácido clorhídrico. En estos casos, la repleción de cloruro de sodio, con la administración de cloruro de amonio o sin ella, deberá ser llevada a cabo a los efectos de corregir los déficit de sodio y cloruro. El cloruro de amonio está contraindicado en pacientes con cálculos de urato o con acidosis respiratoria y aumento del contenido de CO2 total y de base amortiguadora. El cloruro de amonio solo puede no corregir la hipocloremia con alcalosis metabólica secundaria debido a la depleción del cloruro de potasio intracelular; en estos pacientes es necesario administrar cloruro de potasio.

No administrarlo por vía SC, rectal o intraperitoneal.

Usar el cloruro de amonio con cautela en los pacientes con insuficiencia pulmonar o edema de origen cardíaco.

Efectos adversos

El desarrollo de acidosis metabólica (algunas veces grave) puede ocurrir, a menos que se realice un control adecuado. Cuando se usa por vía IV se puede producir dolor en el sitio de inyección; la administración lenta minimiza este efecto. La irritación gástrica, náuseas y vómitos pueden estar asociados con la administración oral. En los gatos, la acidificación urinaria se relaciona con un aumento del riesgo de desarrollar cálculos urinarios de oxalato de calcio.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, excesiva sed, hiperventilación, bradicardia u otro tipo de arritmias, y una progresiva depresión del SNC. En los resultados de laboratorio pueden observarse una profunda acidosis e hipopotasemia.

El tratamiento debería consistir en la corrección de la acidosis por medio de la administración de bicarbonato de sodio o de acetato de sodio por vía IV. La hipopotasemia debe ser tratada por medio de la administración oral (si es posible) de un suplemento apto con potasio. Es necesario llevar a cabo un intenso y continuo control ácido-base y electrolítico hasta que el paciente esté estable.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente acerca de la evaluación de la seguridad de la droga en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo pero estas drogas parecen ser seguras en perras y gatas, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cloruro de amonio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS (por ej., gentamicina) y ERITROMICINA. Son drogas más efectivas en medios alcalinos; la acidificación de la orina puede disminuir la efectividad de estas drogas en el tratamiento de las infecciones bacterianas urinarias.
- QUINIDINA. La acidificación urinaria puede aumentar la excreción renal.

Posologías

CANINOS:

Para la acidificación urinaria:

- a) Como tratamiento adyuvante para los cálculos urinarios de estruvita: 20 mg/kg, oral, 3 veces por día (Labato, 2002b).
- b) Para favorecer la eliminación renal de ciertas toxinas/drogas: 200 mg/kg/día, dividido en 4 tomas diarias (Grauer y Hjelle, 1988).
- c) Para favorecer la eliminación del estroncio: 0,2-0,5 g, oral, 3-4 veces por día (usado junto con sales de calcio) (Bailey, 1986).

Para la realización de la prueba de tolerancia al amoníaco:

a) 2 ml/kg de una solución de cloruro de amonio al 5% colocado en profundidad en el recto, se toma una muestra de sangre a los 20 y los 40 minutos; o se hace un desafío oral con cloruro de amonio 100 mg/kg (dosis máxima = 3 g) en solución: disolver en 20-50 ml de agua tibia o en cápsulas de gelatina, tomar la muestra de sangre a los 30 y a los 60 minutos. La prueba también puede ser hecha comparando los resultados de muestras tomadas en ayuno y 6 horas pos-

prandial sin administrar cloruro de amonio exógeno (Center, 2004).

FELINOS:

Para acidificación urinaria:

- a) En el tratamiento para la disolución de cálculos de estruvita si la dieta y los agentes antimicrobianos no produjeron una orina ácida o para ayudar a prevenir el desarrollo de un SUF idiopático en gatos no obstruidos: 20 mg/kg, oral, 2 veces por día (Lage, Polzin y Zenoble, 1988).
- b) Como tratamiento adyuvante para cálculos de estruvita: 20 mg/kg, oral, 2 veces por día (Labato, 2002b).
- c) 800 mg/día, administrado en la comida, 1 vez por día (si la dieta y los antimicrobianos no reducen el pH) (Lewis, Morris y Hand, 1987).

■ EQUINOS:

- a) 4-15 g, oral (Swinyard, 1975).
- b) Cloruro de amonio como acidificante urinario: 60-520 mg/kg/día, oral. Las sales de amonio no son palatables y tendrán que ser administradas por medio de una sonda gástrica o una jeringa dosificadora. Como alternativa, el sulfato de amonio 165 mg/kg/día, oral, es más palatable y puede ser aceptado cuando se lo mezcla con los granos o el heno (José-Cunilleras y Hinchcliff, 1999).
- c) Como un acidificante urinario para favorecer la excreción renal de estricnina: 132 mg/kg, oral (Schmitz, 2004).

BOVINOS:

Para la prevención de las urolitiasis:

- a) 200 mg/kg, oral (Howard, 1986).
- b) 15-30 g, oral (Swinyard, 1975).

OVINOSY CAPRINOS:

Para la prevención de las urolitiasis:

- a) 200 mg/kg, oral (Howard, 1986).
- b) 1-2 g, oral (Swinyard, 1975).

Controles

- pH urinario (el pH ≤ 6,5 es el recomendado como objetivo terapéutico).
- pH sanguíneo cuando hay signos clínicos de toxicidad o se está tratando una alcalosis metabólica.
- Electrólitos séricos, si se usa por largo plazo o si se está tratando una acidosis metabólica.
- Previo a su uso IV, se recomienda medir el poder de combinación del dióxido de carbono del suero del paciente, para asegurarse de que se está previniendo una acidosis grave.

Información al cliente

- Contactar con el veterinario si el animal exhibe signos de náuseas, vómitos, sed excesiva, hiperventilación o letargo progresivo.
- El polvo puede tener un sabor amargo y los pacientes pueden no aceptar las comidas una vez mezclados.

Química/Sinónimos

El cloruro de amonio, una sal formadora de ácido, se presenta como cristales incoloros o como un polvo cristalino blanco (fino o grosero). Es algo higroscópico y tiene un sabor salino frío. Cuando se disolvió en agua, la temperatura de la solución disminuye. Un gramo es soluble en aproximadamente 3 ml de agua a temperatura ambiente; 1,4 ml a 100 °C. Un gramo es soluble en aproximadamente 100 ml de alcohol.

Un gramo de cloruro de amonio contiene 18,7 mEq de iones de amonio y cloruro. Los concentrados disponibles en el comercio para uso inyectable (26,75%) contienen 5 mEq de cada uno de los iones por ml y contienen edetato disódico como agente estabilizante. El pH del concentrado para inyección es cercano a 5.

El cloruro de amonio puede también ser conocido como: muriato de amonio y sal amoníaca.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El cloruro de amonio para inyección debe ser almacenado a temperatura ambiente; evitar el congelamiento. A bajas temperaturas puede ocurrir la cristalización; pero se lo puede resolubilizar calentándolo a temperatura ambiente en un baño de María.

El cloruro de amonio no debe ser titulado con agentes oxidantes fuertes (como clorato de potasio) ya que se pueden formar compuestos explosivos.

El cloruro de amonio es físicamente compatible con todos los líquidos utilizados con frecuencia para uso IV y con el cloruro de potasio. Es incompatible con fosfato de codeína, dimenhidrinato, clorhidrato de metadona, nitrofurantoína sódica, sulfisoxazol diolamina y warfarina sódica. También se ha informado que es incompatible con álcalis y sus hidróxidos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Cloruro de amonio (tabletas): 200 y 400 mg; *UriKare*® 200, 400 *Tablets* (Neogen); (Rx). Aprobado para uso en gatos y perros.

Cloruro de amonio (en gránulos): 200 mg de polvo por cada 1/4 de cucharada de té; *Uroeze*® 200 (Virbac), *UriKare*® 200 (Neogen); (Rx). Aprobado para uso en perros y gatos.

Cloruro de amonio (en gránulos): 400 mg de polvo por cada 1/4 de cucharada de té; *Uroeze*® 400 (Virbac), *UriKare*® 400 (Neogen); (Rx). Aprobado para uso en perros y gatos.

El cloruro de amonio también se encuentra en algunas preparaciones veterinarias aprobadas para ser usadas contra la tos (por ej., *Spect-Aid® Expectorant* Granules, guaifenesina al 7%, cloruro de amonio al 75%, yoduro de potasio al 2%) y en algunos jarabes para la tos (también contienen guaifenesina, pirilamina y fenilefrina).

Cuando es utilizado en animales grandes, se puede obtener cloruro de amonio de grado alimenticio a partir de molinos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cloruro de amonio (inyectable): 26,75% (5 mEq/ml) en frascos con 20 ml (100 mEq). Antes de realizar la infusión, este producto debe ser diluido; genéricos; (Rx).

Preparación de la solución para la administración IV: diluir 1 o 2 frascos (100-200 mEq) en 500 o 1000 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección. No administrar a una velocidad superior a los 5 ml/min (en una persona adulta).

AMONIO, MOLIBDATO DE Y TETRATIOMOLIBDATO DE

Molypen®

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN CON COBRE

Consideraciones al recetar

- Usado principalmente para el tratamiento de la intoxicación con cobre en animales de consumo (en especial en la oveja).
- Considerar contactar con la FDA para obtener pautas para el tratamiento de los animales de consumo.

Usos/Indicaciones

El molibdato de amonio y el tetratiomolibdato de amonio son utilizados para el tratamiento experimental o compasivo de la intoxicación con cobre en animales de consumo, principalmente en la oveja.

Efectos adversos

Después del tratamiento aparentemente exitoso de una intoxicación con cobre utilizando tetratiomolibdato de amonio, un rebaño de ovejas se volvió infértil, con pérdida progresiva de vigor y muerte 2-3 años más tarde. Los autores concluyeron que el tetratiomolibdato de amonio fue retenido en el SNC y en las glándulas pituitáricas y adrenal causando una endocrinopatía tóxica (Haywood, Dincer y col., 2004).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Posologías

Nota: en los animales para consumo, la FARAD recomienda el retiro de este producto por lo menos 10 días antes de la faena y un intervalo mínimo de 5 días sin administración de la droga para la obtención de leche (Haskell, Payne y col., 2005).

El tetratiomolibdato de amonio no forma una solución con facilidad y suele preferirse el molibdato de amonio administrado por vía oral.

OVINOS:

Para el tratamiento de la intoxicación con cobre:

- a) Animales destinados a consumo: molibdato de amonio: 200 mg por cabeza, oral, 1 vez al día, durante 3 semanas. Tetratiomolibdato de amonio: 1,7-3,4 mg por cabeza IV o SC, día por medio, 3 aplicaciones (Post y Keller, 2000).
- b) 100 mg con 1 g de sulfato sódico, oral, por día (Debuf, 1991).
- c) 200 mg de molibdato de amonio o de sodio más 500 mg de tiosulfato de sodio, administrados vía oral por día, durante un lapso de hasta 3 semanas (Thompson y Buck, 1993).

d) Tetratiomolibdato de amonio 1,7 mg/kg IV o 3,4 mg/kg SC, día por medio, 3 aplicaciones. Como alternativa, administrar molibdato de amonio 50-500 mg, oral, 1 vez por día y tiosulfato sódico 300-1000 mg oral, 1 vez por día, durante 3 semanas (Plumlee, 1996).

Formas posológicas/Estado de aprobación/Sinónimos

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

Nota: el molibdato de amonio o el tetratiomolibdato de amonio se pueden obtener a través de varias droguerías, pero al contemplar el uso de estos productos se recomienda contactar con la FDA antes de tratar a un animal para obtener pautas de uso.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Molibdato de amonio (inyectable): 25 μg/ml (como 46 μg/ml de amonio molibdato tetrahidrato) en un frasco con 10 ml; *Molypen*® (American Pharmaceutical Partners); genéricos; (Rx).

El molibdato de amonio también puede ser conocido como *Molybdene Injectable*® o *Molypen*®. El tetratiomolibdato de amonio también puede conocerse como TTM.

AMOXICILINA

Amoxil®, Amoxi-Tabs®

AMINOPENICILINA

Consideraciones al recetar

- ▶ Aminopenicilina bactericida con el mismo espectro que la ampicilina (inefectiva contra bacterias que producen beta-lactamasa).
- Los efectos adversos más probables son los relacionados con el tracto gastrointestinal pero la hipersensibilidad y otras reacciones adversas rara vez ocurren.
- En los EE.UU. está disponible en formulaciones para uso oral o parenteral.

Usos/Indicaciones

Las aminopenicilinas han sido usadas para un amplio rango de infecciones en varias especies. Las indicaciones y las especies aprobadas por la FDA, así como también los usos no aprobados, se presentan en la sección de Posologías más adelante.

Farmacología/Acciones

Al igual que otras penicilinas, la amoxicilina es un agente bactericida (en la mayoría de los casos) dependiente del tiempo, que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular. Aunque puede haber ligeras diferencias en la actividad contra ciertos microorganismos, en general la amoxicilina comparte el mismo espectro de acción que el de la ampicilina. Debido a que es mejor absorbida por vía oral (en los no rumiantes), se pueden lograr concentraciones séricas más altas que con la ampicilina.

Por lo general, las penicilinas son bactericidas contra las bacterias susceptibles y actúan como inhibidor de la síntesis de mucopéptidos en la pared celular, lo que conduce a una barrera defectuosa y a un esferoplasto osmóticamente inestable. El mecanismo exacto para este efecto no ha sido determinado en forma definitiva, pero se ha demostrado que los antibióticos beta-lactámicos

se unen a varias enzimas (carboxipeptidasas, transpeptidasas, endopeptidasas) dentro de la membrana citoplasmática bacteriana que están involucradas en la síntesis de la pared bacteriana. Las diferentes afinidades que tienen los distintos beta-lactámicos por estas enzimas (también conocidas como proteínas de unión a las penicilinas) ayudan a explicar los diferentes espectros de actividad que las drogas tienen que no son aclarados por la influencia de las beta-lactamasas. A diferencia de otros antibióticos beta-lactámicos, las penicilinas son consideradas, en general, más efectivas contra las bacterias que están bajo desarrollo activo.

Las aminopenicilinas, también llamadas de "amplio espectro" o ampicilina-penicilinas, tienen una mayor actividad contra mucha cepas de bacterias aeróbicas gramnegativas no cubiertas por la penicilina natural o penicilinas resistentes a las penicilinasas, incluyendo algunas cepas de E. coli, Klebsiella y Haemophilus, Al igual que las penicilinas naturales, son susceptibles a la inactivación por las bacterias productoras de beta-lactamasas (por ei, Staphylococcus aureus). Aunque no son tan activas como las penicilinas naturales, tienen actividad contra muchas bacterias anaeróbicas, incluyendo a clostridios. Los microorganismos que en general no son susceptibles incluyen Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Proteus indol-positivo (Proteus mirabilis es susceptible), Enterobacter, Citrobacter y Acinetobacter. Las aminopenicilinas también son inactivas contra rickettsias, micobacterias, hongos, micoplasmas y virus.

Para reducir la inactivación de las penicilinas por las beta-lactamasas se han desarrollado el clavulanato de potasio y el sulbactamico para inactivar a estas enzimas y, de esta manera, extender el espectro de aquellas penicilinas. Cuando se usan con una penicilina, estas combinaciones suelen ser efectivas contra muchas cepas productoras de beta-lactamasas que, de otra forma, serían resistentes (E. coli, Pasteurella spp, Staphylococcus spp, Klebsiella y Proteus). Las beta-lactamasas tipo I que muchas veces se asocian, con E. coli, Enterobacter y Pseudomonas no son inhibidas, en la mayoría de los casos, por el ácido clavulánico.

Farmacocinética

El trihidrato de amoxicilina es relativamente estable en presencia de ácido gástrico. Después de la administración oral, alrededor del 74-92% es absorbido en las personas y en los animales monogástricos. El alimento disminuirá la velocidad pero no la extensión de la absorción por vía oral y muchos veterinarios sugieren administrar la droga con alimento, en particular si hay un trastorno digestivo concomitante. Los niveles séricos de amoxicilina serán, en general, 1,5-3 veces superiores a aquellos de la ampicilina después de administrar una dosis equivalente.

Una vez ocurrida la absorción, el volumen de distribución para la amoxicilina es de, aproximadamente, 0,3 L/kg en las personas y 0,2 L/kg en los perros. La droga es ampliamente distribuida en muchos tejidos, incluyendo hígado, pulmones, próstata (en las personas), músculo, bilis y líquidos ascítico, pleural o sinovial. La amoxicilina cruzará hacia el líquido cefalorraquideo cuando las meninges están inflamadas, alcanzando concentraciones que pueden variar entre 10-60% de aquella encontrada en el suero. Se hallan muy bajos niveles de la droga en el humor acuoso y bajos niveles en las lágrimas, sudor y saliva. La amoxicilina cruza la placenta pero se piensa que es relativamente segura para usar durante la preñez. Aproximadamente el 17-20% de la droga se une a las proteínas plasmáticas en las personas, principalmente a la albúmina. En los perros esta unión proteica es cercana al 13%. Los niveles de amoxicilina en leche son considerados bajos.

La amoxicilina es eliminada principalmente a través de mecanismos renales, sobre todo por secreción tubular pero parte de la droga es metabolizada por hidrólisis a ácidos peniciloicos (inactivos) y luego excretada por orina. Se ha documentado que la vida media de eliminación de la amoxicilina en los perros y los gatos es de 45-90 minutos y en los bovinos es de 90 minutos. La depuración documentada es 1,9 ml/kg/min en los perros.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Debido a que puede haber reacción cruzada, usar penicilinas con cuidado en aquellos pacientes en los que se ha documentado hipersensibilidad a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas).

No administrar penicilinas, cefalosporinas o macrólidos a conejos, cobayos, chinchillas, hámsteres, etc. porque puede ocurrir una grave enteritis y enterotoxemia clostridial.

No administrar antibióticos sistémicos por vía oral en pacientes con septicemia, shock u otra enfermedad grave ya que la absorción gastrointestinal del medicamento puede estar significativamente disminuida o demorada. Las vías parenterales (de preferencia la IV) son las usadas en estos casos.

Efectos adversos

Los efectos adversos con las penicilinas no suelen ser importantes y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y se pueden manifestar como erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía o anafilaxia completa.

Cuando se administran por vía oral, las penicilinas pueden causar efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea). Debido a que pueden alterar la flora intestinal; puede ocurrir la diarrea asociada con los antibióticos y permitir la proliferación de bacterias resistentes en el colon (superinfección).

Las dosis altas o el uso prolongado se ha asociado con neurotoxicidad (por ej., ataxia en perros). Aunque las penicilinas no son consideradas hepatotóxicas, se ha documentado elevación de las enzimas hepáticas. Otros efectos registrados en los perros incluyen taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas cruzan la placenta; no se ha establecido con firmeza el uso seguro durante la preñez pero no se ha documentado ningún problema teratogénico asociado con estas drogas. Sin embargo, usarlas sólo cuando los posibles beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la amoxicilina fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda oral de penicilina es poco probable que cause problemas significativos más allá de alteraciones gastrointestinales,

pero los otros efectos son posibles (véase Efectos adversos). En las personas, dosis muy altas de penicilinas administradas por vía parenteral, en especial en pacientes con enfermedad renal, han inducido efectos sobre el SNC.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo amoxicilina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIMICROBIANOS BACTERIOSTÁTICOS (por ej., cloranfenicol, eritromicina y otros macrólidos, tetraciclinas, sulfonamidas, etc.). Debido a que hay evidencia de un antagonismo in vitro entre los antibióticos beta-lactámicos y los bacteriostáticos, no suele recomendarse el uso conjunto pero, en realidad, no está clara la importancia clínica de esto.
- METOTREXATO. La amoxicilina puede disminuir la excreción renal del metotrexato, aumentando el nivel de la droga y los posibles efectos tóxicos.
- PROBENECIDA. Bloquea competitivamente la secreción tubular de la mayoría de las penicilinas aumentando, así, los niveles séricos y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

- La amoxicilina puede causar falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se usa la solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, *Clinitest*®). Las pruebas que utilizan glucosa oxidasa (*Tes-Tape*®, *Clinistix*®) no se ven afectadas por la amoxicilina.
- Como las penicilinas y otros beta-lactámicos pueden inactivar a los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal), las concentraciones séricas de éstos pueden verse falsamente disminuidas si el paciente está también recibiendo antibióticos beta-lactámicos y el suero es almacenado previo a realizar el análisis. Si la determinación va a ver demorada, se recomienda congelar las muestras y, si es posible, tomarlas cuando el beta-lactámico está en su nivel más bajo.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones por grampositivos: 10 mg/kg, oral, IM o SC, 2 veces por día, hasta al menos 2 días después de que los síntomas ceden.
 - Para infecciones por gramnegativos: 20 mg/kg, oral, 3 veces por día; o IM o SC 2 veces por día, hasta al menos 2 días después de que los síntomas ceden (Aucoin, 2000).
- b) Para infecciones susceptibles del tracto urinario: 10-20 mg/kg/12 horas, oral, durante 5-7 días.
 - Para infecciones sistémicas susceptibles (bacteriemia/sepsis): 22-30 mg/kg/8 horas IV, IM o SC, durante 7 días.
 - Para infecciones ortopédicas susceptibles: 22-30 mg/kg/6-8 horas, IV, IM, SC u oral, durante 7-10 días (Greene, Hartmann y col., 2006).
- c) Para la enfermedad de Lyme: 22 mg/kg/12 horas, oral, durante 21-28 días (Appel y Jacobson, 1995).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

 a) Para infecciones por grampositivos: 10 mg/kg, oral, IM o SC, 2 veces por día hasta al menos 2 días después de que los síntomas ceden.

- Para infecciones por gramnegativos: 20 mg/kg, oral 3 veces por día; o IM o SC, 2 veces por día hasta al menos 2 días después de que los síntomas ceden (Aucoin, 2000).
- b) Para infecciones susceptibles en el tracto urinario inferior e infecciones en tejidos blandos: 50 mg totales u 11-22 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 5-7 días.
 - Para sepsis: 10-20 mg/kg/12 horas, IV, SC u oral, durante el tiempo que sea necesario. **Nota:** la duración del tratamiento son pautas generales y suele tener que tratarse hasta al menos 2 días después de que todos los signos de infección hayan remitido (Greene, Hartmann y col., 2006).
- c) Sobredesarrollo bacteriano en el tracto gastrointestinal de *C. perfringens*: 22 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 5 días (Lappin, 2000).
- d) Enterotoxicosis por *C. perfringens*: 11-22 mg/kg, oral, 2-3 veces por día, durante 7 días (Leib, 2004a).
- e) Para infecciones por *H. pylori* usando el tratamiento triple: amoxicilina 20 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 14 días; metronidazol 10-15 mg/kg, oral, 2 veces por día; y claritromicina 7,5 mg/kg oral 2 veces por día (Simpson, 2003b).

HURONES:

Para eliminar infecciones gástricas por Helicobacter:

- a) Usar el tratamiento triple: metronidazol 22 mg/kg; amoxicilina 22 mg/kg; y subsalicilato de bismuto (*Pepto-Bismol®*) 17,6 mg/kg, oral. Administrar 3 veces por día durante 3-4 semanas (Hall, 2000).
- b) Usando el tratamiento triple: metronidazol 20 mg/kg/12 horas, oral; amoxicilina 20 mg/kg/12 horas, oral; y subsalicilato de bismuto 17,5 mg/kg/8 horas, oral. Dar el tratamiento durante 21 días. Sucralfato (25 mg/kg/8 horas, oral) y famotidina (0,5 mg/kg/día, oral) también son drogas que pueden usarse. Los líquidos y la alimentación asistida deberán continuarse mientras se investiga la causa primaria de la enfermedad (Johnson, 2006c).

Para infecciones susceptibles:

a) 10-35 mg/kg, oral o SC, 2 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEIOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Nota: véanse advertencias en Contraindicaciones.

a) Erizos: 15 mg/kg/12 horas IM u oral (Smith, 2000).

BOVINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 6-10 mg/kg/día SC o IM (tiempo de retiro: 30 días) (Jenkins, 1986).
- b) Para infecciones respiratorias: 11 mg/kg/12 horas IM o SC (Hjerpe, 1986; Beech, 1987b).
- c) En terneros: amoxicilina (como trihidrato): 7 mg/kg/8-12 horas, oral (Baggot, 1983).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones respiratorias: 20-30 mg/kg/6 horas, oral (Beech, 1987b).
- b) En potrillos: amoxicilina sódica: 15-30 mg/kg/6-8 horas IV o IM; amoxicilina trihidrato (en suspensión): 25-40 mg/kg/8 horas, oral; amoxicilina/clavulanato: 15-25 mg/kg/6-8 horas IV (Brumbaugh, 1999).

AVES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para la mayoría de las especies: 150-175 mg/kg, oral, 1-2 veces por día (usando 50 mg/ml en suspensión) (Clubb,
- b) 100 mg/kg/8 horas, oral (Bauck y Hoeffer, 1993).
- c) 100 mg/kg/8 horas IM, SC u oral (Hoeffer, 1995).
- d) Rátidas: 15-22 mg/kg, oral, 2 veces por día; en el agua de bebida: 250 mg/3,8 L, durante 3-5 días (Jenson, 1998).

REPTILES.

Para infecciones susceptibles:

a) Para todas las especies: 22 mg/kg/12-24 horas, oral no es muy útil a menos que se use en combinación con aminoglucósidos (Gauvin, 1993).

Controles

■ Debido a que las penicilinas suelen tener mínima toxicidad asociada con su uso, el control de la eficacia es todo lo que se requiere a menos que se desarrollen signos de toxicidad. Los niveles séricos y el control terapéutico de las drogas no son hechos como rutina con estos agentes.

Información al cliente

- La suspensión oral debe ser, preferiblemente, refrigerada, pero esto no es absolutamente necesario; cualquier suspensión oral no usada debe descartarse después de 14 días de haber sido preparada.
- La amoxicilina puede ser administrada por vía oral sin tener en cuenta el estado de alimentación.
- Si el animal desarrolla síntomas gastrointestinales (por ej., vómitos, anorexia), la administración con alimento puede ser beneficiosa.

Química/Sinónimos

La amoxicilina, una aminopenicilina, está comercialmente disponible como trihidrato. Se presenta como un polvo cristalino, blanco e inodoro, que es apenas soluble en agua. La amoxicilina difiere estructuralmente de la ampicilina sólo por tener un grupo hidroxilo adicional en el anillo fenil.

La amoxicilina también puede ser conocida como: amoxycilina, p-hidroxiampicilina o BRL 2333; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas, las tabletas y la suspensión oral de amoxicilina deben ser guardadas a temperatura ambiente (15-30 °C) en recipientes cerrados. Después de la reconstitución, la suspensión oral debería refrigerarse (la refrigeración no es absolutamente necesaria) y el producto no usado debe descartarse una vez transcurridos 14 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación/Tiempos de retiro

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Amoxicilina (tabletas orales) 50, 100, 150, 200 y 400 mg; Amoxi-Tabs® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

Amoxicilina (polvo para suspensión oral): 50 mg/ml (después de la reconstitución) en frascos para 15 o 30 ml; Amoxi-Drop® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

Amoxicilina (infusión intramamaria): jeringa con 62,5 mg/jeringa con 10 ml; Amoxi-mast® (Schering-Plough); (Rx). Aprobado para uso en bovinos lecheros. Tiempo de retiro antes de faena (cuando es administrado siguiendo recomendaciones aprobadas):

12 días; tiempo de retiro para ordeñe (cuando es administrado siguiendo recomendaciones aprobadas: 60 horas.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Amoxicilina (tabletas masticables) (como trihidrato): 125, 200, 250 y 400 mg; Amoxil® (GlaxoSmithKline); genéricos; (Rx).

Amoxicilina (tabletas) (como trihidrato): 500 y 875 mg; Amoxil® (glaxoSmithKline); genéricos; (Rx).

Amoxicilina (cápsulas) (como trihidrato): 250 y 500 mg; Amoxil® (GlaxoSmithKline); genéricos; (Rx).

Amoxicilina (como trihidrato): polvo para suspensión oral: 50 mg/ml (en frascos para 15 y 30 ml), 125 mg/5 ml en 80 y 150 ml; 200 mg/5 ml en 50, 75 y 100 ml; 250 mg/5 ml en 80, 100 y 150 ml; 400 mg/5 ml en 50, 75 y 100 ml; Amoxil® y Amoxil® Pediatric Drops (GlaxoSmithKline); (Apothecon); Trimox® (Sandoz); genéricos; (Rx).

Amoxicilina (tabletas para suspensión oral): 200 y 400 mg; Disper-Max® (Ranbaxy); (Rx).

AMOXICILINA/ **CLAVULANATO DE POTASIO** AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO

Clavamox®, Augmentin®

AMINOPENICILINA POTENCIADA

Consideraciones al recetar

- ▶ Aminopenicilina bactericida con un inhibidor de la beta-lactamasa que expande su espectro. No es efectiva contra Pseudomonas o Enterobacter.
- Los efectos adversos más probables están relacionados con el tracto gastrointestinal pero la hipersensibilidad y otras reacciones adversas ocurren rara vez.

Usos/Indicaciones

La combinación amoxicilina/clavulanato de potasio en tabletas y en suspensión oral están aprobadas para su uso en perros y gatos para el tratamiento de infecciones en el tracto urinario, la piel y los tejidos blandos causadas por bacterias susceptibles. También está indicada para la enfermedad periodontal canina debido a la susceptibilidad de las cepas bacterianas involucradas.

Farmacología/Acciones

Para información sobre farmacología/acciones sobre la amoxicilina dirigirse a la monografía respectiva.

El ácido clavulánico tiene una actividad bactericida débil cuando se lo usa solo y, en la actualidad, sólo está disponible en combinaciones en dosis fijas con amoxicilina (para uso oral) o ticarcilina (para uso parenteral). El ácido clavulánico actúa por unión competitiva e irreversible con la beta-lactamasa tipos II, III, IV y V y con las penicilinasas producidas por el Staphylococcus. Los estafilococos que son resistentes a las penicilinas resistentes a las penicilinasas (por ej., oxacilina) son considerados resistentes a la amoxicilina/clavulanato de potasio, aunque las pruebas de sensibilidad (antibiogramas) pueden indicar lo contrario. La amoxicilina/clavulanato de potasio suele ser inefectiva contra las cefalosporinasas tipo I. Estas cefalosporinasas mediadas por plásmidos suelen ser producidas por miembros de la familia Enterobacteriaceae, en particular *Pseudomonas aeruginosa*. Cuando se combina con amoxicilina, hay poca actividad sinergística (si la hay) contra los microorganismos que ya son susceptibles a la amoxicilina, pero el espectro puede cubrir a cepas resistentes a la amoxicilina debido a la inactivación por beta-lactamasa.

Cuando se realiza la prueba de susceptibilidad de Kirby-Bauer, se suele utilizar el disco *Augmentin*® (producto comercial para medicina humana). Debido a que la relación amoxicilina:ácido clavulánico de 2:1 en las pruebas de susceptibilidad puede no corresponderse con el nivel de drogas obtenido in vivo, los antibiogramas no siempre son predictores seguros de la eficacia para esta combinación.

Farmacocinética

La farmacocinética de la amoxicilina es presentada en la monografía de esa droga. No hay evidencia que sugiera que el agregado de una cantidad significativa de ácido clavulánico altere la farmacocinética de la amoxicilina. El clavulanato de potasio es relativamente estable en presencia de ácido gástrico y es absorbido con facilidad. En los perros, la vida media de absorción es de 0,39 horas y el nivel máximo se produce alrededor de 1 hora después de la administración. Los datos de biodisponibilidad específicos para perros o gatos no fueron localizados.

El ácido clavulánico tiene un volumen aparente de distribución de 0,32 L/kg en los perros y es distribuido (junto con la amoxicilina) en los pulmones, y los líquidos pleural y peritoneal. Se encuentran bajas concentraciones de ambas drogas en saliva, esputo y LCR (ante meninges no inflamadas). Mayores concentraciones en el LCR son de esperar cuando las meninges están inflamadas pero es cuestionable si se alcanzan niveles terapéuticos. El ácido clavulánico se une en un 13% a las proteínas en el suero del perro. La droga cruza la placenta con facilidad pero no se cree que sea teratogénica. Tanto el ácido clavulánico como la amoxicilina se presentan en la leche en bajas concentraciones.

Al parecer, el ácido clavulánico es metabolizado extensamente en el perro (y en la rata) principalmente a 1-amino-4-hidroxibutano-2-ona. No se sabe si este compuesto posee algún grado de actividad inhibitoria de la beta-lactamasa. La droga es también excretada sin cambios en la orina a través de la filtración glomerular. En los perros, el 34-52% de una dosis es excretada por orina como droga sin modificar y metabolitos, el 25-27% es eliminado en las heces y el 16-33% por el aire respirado. Los niveles urinarios de droga activa son considerados altos, pero pueden representar sólo 1/5 de la dosis de amoxicilina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Debido a que puede haber una reacción cruzada, usar la penicilina con cuidado en aquellos pacientes en los que se haya documentado una reacción de hipersensibilidad a otro antibiótico beta-lactámico (por ej., cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas).

No administrar antibióticos sistémicos por vía oral en los pacientes con septicemia, shock u otra enfermedad grave ya que la absorción gastrointestinal del medicamento puede verse significativamente demorada o disminuida.

No administrar penicilinas, cefalosporinas o macrólidos a conejos, cobayos, chinchillas, hámsteres, etc.; de lo contrario, puede ocurrir una enteritis grave o enterotoxemia clostridial.

Efectos adversos

Los efectos adversos con las penicilinas no suelen ser importantes y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionada con la dosis pueden producirse con estos agentes y es posible que se manifiesten como erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemias, linfadenopatía y anafilaxis completa.

Cuando se administran por vía oral, las penicilinas pueden causar efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea). Debido a que las penicilinas pueden alterar la flora intestinal, las diarreas asociadas con el antibiótico pueden ocurrir y permitir, así, la proliferación de las bacterias resistentes en el colon (superinfecciones).

La neurotoxicidad (por ej., ataxia en el perro) ha sido asociada con dosis muy altas o el uso muy prolongado. Aunque las penicilinas no son consideradas hepatotóxicas, se ha documentado la elevación de las enzimas hepáticas. Otros efectos descritos en los perros incluyen taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría **B** para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas, no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo **A**. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda de penicilina administrada por vía oral es poco probable que cause problemas significativos más allá de trastornos digestivos, pero otros efectos son posibles (véase Efectos adversos). En las personas, dosis muy altas de penicilinas dadas por vía parenteral, en especial en pacientes con enfermedad renal, han inducido efectos sobre el SNC.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo amoxicilina/clavulanato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIMICROBIANOS BACTERIOSTÁTICOS (por ej., cloranfenicol, eritromicina y otros macrólidos, tetraciclinas, sulfonamidas, etc.). Debido a que hay evidencia de antagonismo in vitro entre los antibióticos beta-lactámicos y los bacteriostáticos, en general no se recomienda su uso conjunto, aunque la importancia clínica real no está clara.
- METOTREXATO. La amoxicilina puede disminuir la excreción renal del metotrexato aumentando los niveles y la posibilidad de efectos tóxicos.
- PROBENECIDA. Bloquea competitivamente la secreción tubular de la mayoría de las penicilinas aumentando, por lo tanto, los niveles séricos y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

 La amoxicilina puede causar falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se usa la solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Las pruebas que utilizan la glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectadas por la amoxicilina.

 Como las penicilinas y otros beta-lactámicos pueden inactivar a los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal), las concentraciones séricas de éstos pueden ser falsamente disminuidas si el paciente también está recibiendo antibióticos beta-lactámicos y el suero es almacenado antes de realizar el análisis. Se recomienda que si se va a demorar la determinación, las muestras deberán ser congeladas y, si es posible, tomarlas cuando la concentración de los beta-lactámicos esté baja.

Posologías

Nota: todas las dosis son para la cantidad combinada de ambas drogas (a menos que se diga lo contrario).

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 13,75 mg/kg, oral, 2 veces por día; no exceder los 30 días de tratamiento (prospecto del envase; Clavamox® (Pfizer).
- b) Para infecciones urinarias susceptibles: 12,5 mg/kg/12 horas, oral durante 5-7 días.

Para infecciones de piel y tejidos blandos: 12,5 mg/kg/12 horas, oral, durante 5-7 días (puede necesitarse la extensión del tratamiento hasta 21 días; no excederse de los 30 días). Se han recomendado dosis mucho más altas para infecciones cutáneas resistentes.

Para piodermias profundas susceptibles: 12,5 mg/kg/12 horas, oral, durante 14-120 días.

Para bacteriemia sistémica: 22 mg/kg/8-12 horas, oral durante 7 días.

Nota: la duración de los tratamientos son pautas generales; el tratamiento suele tener que extenderse hasta al menos 2 días después de que todos los signos de infección hayan desaparecido (Greene, Hartmann y col., 2006).

- c) Para infecciones por grampositivos: 10 mg/kg, oral, 2 veces
 - Para infecciones por gramnegativos: 20 mg/kg, oral, 3 veces por día (Aucoin, 2000).
- d) Para piodermias no superficiales: 10-25 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 3-6 semanas. La dosis máxima es 650 mg, 2 veces por día. Aumentar a 3 veces por día si no hay respuesta en 1 semana. Si no hay respuesta en la segunda semana, suspender el tratamiento (Aucoin, 2002a).
- e) Para piodermias recurrentes: 13,75-22 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Hillier, 2006b).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 62,5 mg, oral, 2 veces por día; no exceder los 30 días de tratamiento (prospecto del envase; Clavamox®-Pfizer).
- b) Para infecciones por grampositivos: 10 mg/kg, oral, 2 veces
 - Para infecciones por gramnegativos: 20 mg/kg, oral, 3 veces por día (Aucoin, 2000).
- c) Para infecciones urinarias susceptibles: 62,5 mg/gato (dosis total), oral, cada 12 horas, durante 10-30 días.
 - Para infecciones susceptibles en la piel y tejidos blandos: 62,5 mg/gato (dosis total) o 10-20 mg/kg, oral, cada 12 horas durante 5-7 días.

Para sepsis o neumonías susceptibles: 10-20 mg/kg/8 horas, oral, durante 7-10 días.

Nota: la duración de los tratamientos son pautas generales; el tratamiento suele tener que extenderse hasta al menos 2 días después de que todos los signos de infección hayan desaparecido (Greene, Hartmann y col., 2006).

HURONES:

Para infecciones susceptibles:

a) 10-20 mg/kg, oral, 2-3 veces por día (Williams, 2000).

M AVES

Para infecciones susceptibles:

- a) 50-100 mg/kg/6-8 horas, oral (Hoeffer, 1995).
- b) Rátidas: 10-15 mg/kg, oral, 2 veces por día (Jenson, 1998).

Información al cliente

- La suspensión oral debe ser refrigerada en lo preferible, pero esto no es absolutamente necesario; cualquier remanente de suspensión oral no usada debe descartarse una vez transcurridos 10 días.
- Amoxicilina/clavulanato puede ser administrado por vía oral sin necesidad de considerar el estado de alimentación.
- Si el animal desarrolla síntomas gastrointestinales (por ej., vómitos, anorexia), la administración del producto junto con alimento puede ser beneficiosa.

Controles

■ Debido a que las penicilinas suelen tener una mínima toxicidad asociada con su uso, el control de la eficacia es todo lo requerido a menos que se desarrollen signos de toxicidad. Los niveles séricos y el control terapéutico de la droga no son realizados como rutina con estos agentes.

Química/Sinónimos

El clavulanato de potasio, un inhibidor de la beta-lactamasa, se presenta como un polvo cristalino blanco con un pKa de 2,7 (como el ácido) y es muy soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol a temperatura ambiente. Aunque está disponible en el comercio como sales de potasio, la potencia es expresada en términos de ácido clavulánico.

La amoxicilina también puede ser conocida como: amoxicylina, p-hidroxiampicilina o BRL-2333; hay muchas marcas comerciales disponibles. El clavulanato de potasio puede también ser conocido como: ácido clavulánico, BRL-14151K o kalii clavulanas.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos con clavulanato deben ser almacenados a temperaturas inferiores a los 24 °C en recipientes cerrados. El clavulanato de potasio es muy susceptible a la humedad y debe ser protegido si ésta es excesiva.

Después de la reconstitución, las suspensiones orales son estables durante 10 días cuando son refrigeradas. El remanente no usado debe ser descartado una vez transcurrido dicho tiempo. Si se mantienen a temperatura ambiente, las suspensiones son estables durante 48 horas. La suspensión oral para uso veterinario debe ser reconstituida agregando 14 ml de agua y agitando vigorosamente; refrigerar y descartar el remanente no usado después de 10 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Tabletas orales (relación 4:1):

62,5 mg: 50 mg de amoxicilina/12,5 mg de ácido clavulánico (como sal de potasio).

125 mg: 100 mg de amoxicilina/25 mg de ácido clavulánico (como sal de potasio).

250 mg: 200 mg de amoxicilina/50 mg de ácido clavulánico (como sal de potasio).

375 mg: 300 mg de amoxicilina/75 mg de ácido clavulánico (como sal de potasio); *Clavamox Tablets*® (Pfizer); (Rx). Aprobado para uso en caninos y felinos.

Polvo para suspensión oral:

50 mg de amoxicilina/12,5 mg de ácido clavulánico (como sal de potasio) por ml en frasco gotero con 15 ml; *Clavamox® Drops* (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en caninos y felinos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nota: los productos con amoxicilina/clavulanato aprobados para medicina humana tienen una relación que varía 2:1 a 7:1.

Amoxicilina (como trihidrato)/Ácido clavulánico (como sal de potasio).

Tabletas: 250 mg de amoxicilina/125 mg de ácido clavulánico; 500 mg de amoxicilina/125 mg de ácido clavulánico; 875 mg de amoxicilina/125 mg de ácido clavulánico; *Augmentin*® (GlaxoSmithKline); genéricos; (Rx).

Tabletas masticables: 125 mg de amoxicilina/31,25 mg de ácido clavulánico; 200 mg de amoxicilina/28,25 mg de ácido clavulánico; 250 mg de amoxicilina/62, 5 mg de ácido clavulánico; 400 mg de amoxicilina/57 mg de ácido clavulánico; Augmentin® (Glaxo-SmithKline); genéricos; (Rx).

Polvo para suspensión oral - Amoxicilina/Ácido clavulánico (como sal de potasio) después de la reconstitución: 125 mg de amoxicilina/31,25 mg de ácido clavulánico por cada 5 ml en frascos con 75, 100 y 150 ml; 200 mg de amoxicilina/28,5 mg de ácido clavulánico por cada 5 ml en frascos con 50, 75 y 100 ml; 250 mg de amoxicilina/62,5 mg de ácido clavulánico por cada 5 ml en frascos con 75, 100 y 150 ml; 400 mg de amoxicilina/57 mg de ácido clavulánico por cada 5 ml en frascos con 50, 75 y 100 ml; 600 mg de amoxicilina/42,9 mg de ácido clavulánico por cada 5 ml en frascos de 75, 100, 125 y 200 ml; *Augmentin*® & *Augmentin* ES-600® (GlaxoSmithKline); *Amoclan*® (West-ward); genéricos; (Rx).

AMPICILINA SÓDICA AMPICILINA TRIHIDRATO

Polyflex®

AMINOPENICILINA

Consideraciones al recetar

- Aminopenicilina bactericida con el mismo espectro que la amoxicilina (inefectiva contra las bacterias que producen beta-lactamasa).
- Los efectos adversos más probables son los gastrointestinales pero la hipersensibilidad y otras reacciones adversas ocurren rara vez; puede causar más efectos gastrointestinales que la amoxicilina cuando se usa por vía oral.
- Tiene una mayor susceptibilidad que la amoxicilina a la reducción de la absorción oral al ser administrada con alimento.
- Disponible en formulaciones para uso parenteral y oral.

Usos/Indicaciones

En perros y gatos, la ampicilina no es bien absorbida después de la administración oral, en comparación con la amoxicilina, y su uso oral ha sido totalmente suplantado por ésta. Se emplea, por lo general, como formulaciones para uso parenteral cuando está indicada una aminopenicilina en cualquier especie.

Las aminopenicilinas, también denominadas de "amplio espectro" o ampicilinas-penicilinas, tienen una mayor actividad contra muchas cepas de bacterias aeróbicas gramnegativas no cubiertas por las penicilinas naturales o las penicilinas resistentes a las penicilinasas, incluyendo algunas cepas de *E. coli, Klebiella y Haemophilus*.

Farmacología/Acciones

Al igual que otras penicilinas, la ampicilina es un agente bactericida (por lo general) dependiente del tiempo, que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular. La ampicilina y otras aminopenicilinas han aumentado la actividad contra muchas cepas de bacterias aeróbicas gramnegativas no cubiertas por las penicilinas naturales o penicilinas resistentes a las penicilinasas, incluyendo algunas cepas de E. coli, Klebsiella y Haemophilus. Al igual que las penicilinas naturales, son susceptibles a la inactivación por beta-lactamasas producida por algunas bacterias (por ej., Staphylococcus aureus). Aunque no es tan activa como las penicilinas naturales, tiene actividad contra muchos anaerobios, incluidos clostridios. Los microorganismos que no suelen ser susceptibles incluyen Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Proteus indol-positivo (Proteus mirabilis es susceptible), Enterobacter, Citrobacter y Acinetobacter. Las aminopenicilinas son también inactivas contra rickettsias, micobacterias, hongos, micoplasmas y virus.

Para reducir la inactivación de las penicilinas por parte de las beta-lactamasas, se han desarrollado el clavulanato de potasio y el sulbactam, los que inactivan a estas enzimas y extienden el espectro de esas penicilinas. Véanse las monografías de Ampicilina/Sulbactam o Amoxicilina/Clavulanato para más información.

Farmacocinética

La ampicilina anhidra y la trihidrato son relativamente estables en presencia de ácido gástrico. Después de la administración oral, la ampicilina es absorbida en un 30-55%, aproximadamente, en las personas y los animales monogástricos con el estómago vacío. La presencia de alimento disminuye la velocidad y la extensión de la absorción por vía oral.

Cuando la droga es administrada por vía parenteral (IM, SC), la sal trihidratada alcanzará niveles séricos equivalentes a casi la mitad de la dosis comparable de la sal sódica. La formulación trihidratada para uso parenteral no debe ser usada en los casos en los que se requiera una concentración inhibitoria mínima más alta a los efectos de tratar infecciones sistémicas.

Después de la absorción, el volumen de distribución para la ampicilina es de aproximadamente 0,3 L/kg en las personas y en los perros, 0,167 L/kg en los gatos, y 0,16-0,5 L/kg en los bovinos. La droga es ampliamente distribuida en muchos tejidos, incluyendo hígado, pulmones, próstata (personas), músculo, bilis y líquidos ascítico, pleural y sinovial. La ampicilina cruza hacia el LCR cuando las meninges están inflamadas, alcanzando concentraciones que pueden variar entre el 10-60% de las encontradas en el suero. Niveles muy bajos de la droga se detectan en el humor acuoso; se presentan bajos niveles en las lágrimas, el sudor y la saliva. La ampicilina cruza la placenta pero se piensa que es relativamente segura para usar durante la preñez. Se une a las proteínas plasmáticas (principalmente a la albúmina) en alrededor del 20%. Los niveles alcanzados en leche son considerados bajos. En la vaca en lactación, la relación leche:plasma es de alrededor de 0,3.

La ampicilina es eliminada principalmente a través de mecanismos renales, sobre todo por secreción tubular, pero en algunos perros es metabolizada por hidrólisis a ácidos peniciloicos (inactivos) y luego excretada en la orina. La vida media de eliminación de la ampicilina es de 45-80 minutos en perros y gatos, y de 60 minutos en los cerdos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Debido a que puede haber una reacción cruzada, es necesario usar con cautela en aquellos pacientes en los que se ha documentado una reacción de hipersensibilidad a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas).

No suministrar antibióticos sistémicos por vía oral a pacientes con septicemia, shock u otra enfermedad grave, ya que se puede demorar o disminuir de manera significativa la absorción gastrointestinal del medicamento. En estos casos, se prefiere la vía parental (IV).

No administrar penicilinas, cefalosporinas o macrólidos a conejos, cobayos, chinchillas, hámsteres, etc.; de otra forma se puede producir una enteritis o una enterotoxemia clostridial importantes.

Efectos adversos

Los efectos adversos con las penicilinas no suelen ser importantes y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad que pueden presentarse con estos agentes no están relacionadas con la dosis y se manifiestan con erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemias, linfadenopatía y anafilaxis completa. En las personas se estima que hasta el 15% de los pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas también muestran hipersensibilidad a las penicilinas. La incidencia de la reacción cruzada en los pacientes veterinarios es desconocida.

Cuando se administran por vía oral, las penicilinas pueden provocar efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea). Debido a que las penicilinas también pueden alterar la flora intestinal, se puede producir una diarrea asociada con los antibióticos y permitir la proliferación de bacterias resistentes en el colon (superinfecciones).

La neurotoxicidad (por ej., ataxia en los perros) se ha asociado con dosis muy altas o un uso muy prolongado. Aunque las penicilinas no son consideradas hepatotóxicas, se ha documentado la elevación de las enzimas hepáticas. Otros efectos informado en perros, incluyen taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas cruzan la placenta; el uso seguro durante la preñez no está establecido con firmeza pero no se han documentado problemas teratogénicos asociados con estas drogas. No obstante, usarlas sólo cuando los posibles beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas; no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos

pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres).

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda oral de penicilina es poco probable que cause problemas significativos más allá de trastornos gastrointestinales, pero otros efectos son probables (véase Efectos adversos). En las personas, dosis muy altas de penicilinas dadas por vía parenteral, en particular en pacientes con enfermedad renal, han inducido efectos neurológicos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ampicilina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIMICROBIANOS BACTERIOSTÁTICOS (por ej., cloranfenicol, eritromicina y otros macrólidos, tetraciclinas, sulfonamidas, etc.). Debido a que hay evidencia de antagonismo in vitro entre los antibióticos beta-lactámicos y los bacteriostáticos, no suele recomendarse el uso conjunto, pero se desconoce cuál es la importancia clínica real.
- METOTREXATO. La ampicilina puede disminuir la excreción renal del metotrexato aumentando los niveles de la droga y de la posibilidad de efectos tóxicos.
- PROBENECIDA. Bloquea competitivamente la secreción tubular de la mayoría de las penicilinas aumentando, de esta forma, los niveles séricos y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

- La ampicilina puede causar falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se usa la solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®. Las pruebas que utilizan la glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectadas por la ampicilina.
- Como las penicilinas y otros beta-lactámicos pueden inactivar a los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal), las concentraciones séricas de éstos puede ser falsamente disminuidas si el paciente también está recibiendo antibióticos beta-lactámicos y el suero es almacenado antes de realizar el análisis. Se recomienda que si se ve a demorar la determinación las muestras deberán ser congeladas y, si es posible, tomarlas cuando la concentración de los beta-lactámicos esté baja.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones por grampositivos: 10-20 mg/kg, oral, 2 veces por día; 5 mg/kg IM o SC, 2 veces por día; 5 mg/kg IV, 3 veces por día.
 - Para infecciones por gramnegativos: 20-30 mg/kg oral 3 veces por día; 10 mg/kg IM o SC, 3 veces por día; 10 mg/kg IV 4 veces por día (Aucoin, 2000).
- b) Para infecciones susceptibles urinarias: 12,5 mg/kg/12 horas, oral durante 3-7 días, 6,6 mg/kg/12 horas IM o SC durante 3-7 días.

Para infecciones susceptibles en tejidos blandos: 10-20 mg/ kg/8 horas oral, IM o SC, durante 7 días.

Para neumonía o infecciones sistémicas: 22 mg/kg/8 horas, oral, IV o SC, durante 7-14 días.

Para meningitis o infecciones ortopédicas: 22 mg/kg/6-8 horas, oral, IV, IM o SC, tanto tiempo como sea necesario.

Para sepsis o bacteriemias susceptibles: 20-40 mg/kg/6-8 horas IV, IM o SC, tanto tiempo como sea necesario.

Para sepsis neonatal: 50 mg/kg/4-6 horas IV o intraósea tanto tiempo como sea necesario.

Para infecciones ortopédicas o meningitis susceptibles: 22 mg/kg/6-8 horas, IV, IM, SC u oral, tanto tiempo como sea necesario (Greene, Hartmann y col., 2006).

- c) Para sepsis: 20-40 mg/kg/6-8 horas IV, (Hardie, 2000).
- d) Para infecciones susceptibles urinarias: 25 mg/kg/8 horas oral (Polzin 2005c).
- e) Para eliminar la fase leptospirémica de la leptospirosis: 22 mg/kg/6-8 horas durante la enfermedad aguda hasta que el paciente esté comiendo; luego seguir con amoxicilina 22 mg/kg/8 horas oral (Lunn 2006).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones grampositivas: 10-20 mg/kg, oral, 2 veces por día; 5 mg/kg IM o SC, 2 veces por día; 5 mg/kg IV, 3 veces por día.
 - Para infecciones gramnegativas: 20-30 mg/kg oral 3 veces por día; 10 mg/kg IM o SC 3 veces por día; 10 mg/kg IV, 4 veces por día (Aucoin, 2000).
- b) Para infecciones susceptibles urinarias: 20 mg/kg/8-12 horas, oral, durante 7-14 días.
 - Para infecciones en tejidos blandos: 20-40 mg/kg/8-12 horas, oral, durante 14 días.
 - Para infecciones sistémicas: 7-11 mg/kg/8-12 horas IV, IM o SC, tanto tiempo como sea necesario (Greene, Hartmann y col., 2006).
- c) Para sepsis: 20-40 mg/kg/6-8 horas IV, (Hardie, 2000).

BOVINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones respiratorias: ampicilina (trihidrato) (*Polyflex*®): 22 mg/kg/12 horas SC (se sugiere un tiempo de retiro previo a faena de 60 días) (Hjerpe, 1986).
- b) Para infecciones respiratorias: ampicilina sódica 22 mg/kg/ 12 horas SC; ampicilina (trihidrato): 11 mg/kg/día IM (Beech, 1987b).

■ EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Ampicilina sódica: 10-50 mg/kg IV o IM, 3 veces por día.
 Ampicilina (trihidrato): 5-20 mg/kg, IM, 2 veces por día (Robinson, 1987).
 - Ampicilina sódica: 11-15 mg/kg IM o IV, 3-4 veces por día (Beech, 1987a).
- b) Potrillos: ampicilina sódica 11 mg/kg/6 horas, IM o IV (Furr, 1999).
- Potrillos: ampicilina sódica: 15-30 mg/kg/6-8 horas IV o IM (Brumbaugh, 1999).
- d) Para infusión intrauterina: 1-3 g. Se dispone de poca información científica para la recomendación de esta dosis, del volumen infundido, la frecuencia, los diluyentes, etc. La mayoría de los tratamientos son realizados a intervalos diarios o día por medio, durante 3-7 días (Perkins, 1999).

HURONES

Para infecciones susceptibles: 5-10 mg/kg, IM, IV o SC, 2 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: no recomendado, ya que puede causar una enteritis fatal (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Gerbos, ratones, ratas: 20-100 mg/kg/8-12 horas, oral, SC o IM.
- c) Cobayos, chinchillas, hámsteres: NO USAR, porque puede provocar enterocolitis (Adamcak y Otten, 2000).
- d) Erizos: 10 mg/kg/día IM u oral, (Smith, 2000).

PORCINOS:

Para infecciones susceptibles:

 a) Ampicilina sódica: 6-8 mg/kg/8 horas SC o IM, (Baggot, 1983).

AVES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Loros amazónicos: 150-200 mg/kg, oral, 2 a 3 veces por día (mala absorción por vía oral); 100 mg/kg/4 horas IM (como trihidrato/*Polyflex**).
 - Aves mascotas: 250 mg en cápsulas de 240 ml de agua de bebida (mal absorbido; excretado con rapidez).
 - Pollos: 1,65 g/L en agua de bebida (véase más adelante).
 - Para la mayoría de las aves: 250 mg/kg, con la alimentación, durante 5-10 días. Rociado sobre el alimento favorito, o agregarlo a papa triturada o maíz (Clubb, 1986).
- b) 100 mg/kg/8 horas, IM o IV, (Hoeffer, 1995).
- Rátidas: 11-15 mg/kg, oral o IV, 3 veces por día; 15-20 mg/kg, IM, 2 veces por día (Jenson, 1998).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

- a) En todas las especies: 3-6 mg/kg/12-24 horas oral, SC o IM, durante 2 semanas; no es muy útil, a menos que se combine con aminglucósidos (Gauvin, 1993).
- b) Para quelonios (tortugas): 50 mg/kg/12 horas IM (Jacobson, 2000).

Controles

■ Debido a que las penicilinas suelen tener mínima toxicidad asociada con su uso, el control de la eficacia suele ser todo lo requerido, a menos que se desarrollen signos de toxicidad. Los niveles séricos y el control terapéutico de la droga no son llevados a cabo en forma rutinaria con estos agentes.

Información al cliente

- A menos que sea instruido de otra forma por el veterinario, esta droga debe ser administrada por vía oral con el estómago vacío, al menos 1 hora antes de las comidas o 2 horas después de ellas.
- Mantener la suspensión oral en la heladera y descartar el remanente no usado después de haber transcurrido 14 días desde la reconstitución. Si se guarda a temperatura ambiente, descartar el remanente no usado en 7 días.

Química/Sinónimos

La ampicilina anhidra y la trihidrato, aminopenicilinas semisintéticas, se presentan como un polvo cristalino blanco casi inodoro, ligeramente soluble en agua. A temperaturas usuales (<42 °C), la ampicilina anhidra es más soluble en agua que el trihidrato (13

mg/ml vs 6 mg/ml, a 20 °C). La ampicilina anhidra o como trihidrato en suspensión oral, tiene un pH de 5-7,5 después de ser reconstituida con agua.

La ampicilina sódica es un polvo higroscópico cristalino blanco o blanquecino, inodoro o casi inodoro. Es muy soluble en agua o en otras soluciones acuosas. Una vez reconstituida, la ampicilina sódica tiene un pH de 8-10 a una concentración de 10 mg/ml. La ampicilina sódica inyectable disponible en el comercio tiene, aproximadamente, 3 mEq de sodio por gramo de ampicilina.

La potencia de las sales de ampicilina es expresada en términos de ampicilina anhidra.

La ampicilina también puede ser conocida como: aminobencilpenicilina, ampicillinum, ampicillinum anhidricum, ampicilina anhidra, AY-6108, BRL-1341, NSC-528986 o P-50; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La ampicilina anhidra y el trihidrato en cápsulas y en polvo para suspensión oral deben almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C). Después de ser reconstituida, la suspensión oral es estable durante 14 días si es refrigerada (2-8 °C) y durante 7 días si se mantiene a temperatura ambiente.

La ampicilina trihidrato para inyección (Polyflex®) es estable durante 12 meses si es refrigerada (2-8 °C) y durante 3 meses si es mantenida a temperatura ambiente.

La ampicilina sódica para inyección es relativamente inestable una vez reconstituida y debe ser utilizada dentro de la hora de la reconstitución. A medida que aumenta la concentración de la droga en solución, su estabilidad disminuye. La dextrosa también puede acelerar la destrucción de la droga por medio de la acción de un catalizador en la hidrólisis de la ampicilina.

A pesar de que la mayoría de las fuentes recomiendan usar las soluciones de ampicilina sódica de inmediato, los estudios han demostrado que a una concentración de 30 mg/ml, la solución de ampicilina sódica es estable hasta un lapso de 48 horas a 4 ºC en agua estéril para inyección o en cloruro de sodio al 0,9% (hasta 72 horas, si la concentración es 20 mg/ml o menos). Soluciones con una concentración de 30 mg/ml o menos han mostrado ser estables hasta 24 horas en soluciones de Ringer lactato si se mantienen a 4 °C. Soluciones de 20 mg/ml o menos son estables hasta 4 horas en dextrosa al 5% en agua si son refrigeradas.

Se ha documentado que la ampicilina sódica es compatible con los siguientes aditivos (véase el párrafo anterior para más información): heparina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de procaína y clorhidrato de verapamilo.

La ampicilina sódica es incompatible con los siguientes agregados: sulfato de amikacina, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de dopamina, lactobionato de eritromicina, clorhidrato de gentamicina, clorhidrato de hidralacina, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lincomicina, clorhidrato de oxitetraciclina, sulfato de polimixina B, edisilato de proclorperacina, bicarbonato sódico y clorhidrato de tetraciclina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos hospitalarios para tener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ampicilina trihidrato para inyección (polvo en suspensión): frascos con 10 y 25 g (de ampicilina); Polyflex® (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para uso en perros, gatos y bovinos. A las dosis aproba-

das, el tiempo de retiro (en bovinos se sugiere no tratar durante más de 7 días) es previo al ordeñe: 48 horas; previo a la faena: 6 días (144 horas).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ampicilina sódica (polvo para inyección): 250 y 500 mg, y 1 y 2 g en frascos ampolla; genéricos, (Rx).

Ampicilina (cápsulas) (como trihidrato): 250 y 500 mg; Principen® (Geneva); genéricos; (Rx).

Ampicilina (como trihidrato), polvo para suspensión oral 125 mg, 5 ml y 250 mg/ml, para reconstituir a 100 y 200 ml; Principen® (Geneva); (Rx).

AMPICILINA SÓDICA + SULBACTAM SÓDICO

Unasvn®

AMINOPENICILINA POTENCIADA INYECTABLE

Consideraciones al recetar

- ▶ Aminopenicilina potenciada para uso parenteral, que puede emplearse para infecciones en casos en los que la combinación amoxicilina/clavulanato sería apropiada pero se requiere un producto inyectable.
- ▶ Reacciones de hipersensibilidad posibles; contraindicada en pacientes con hipersensibilidad grave documentada hacia las penicilinas.
- ▶ Por lo general, se dosifica IM o IV cada 6-8 horas.

Usos/Indicaciones

La ampicilina sódica/sulbactam sódico en una relación 2:1 es efectiva cuando se emplea por vía parenteral para varios tipos de infecciones causadas por muchas cepas bacterianas productoras de beta-lactamasa que de otra forma serían resistentes, incluyendo a E. coli, Pasteurella spp, Staphylococcus spp, Klebsiella y Proteus. Otras bacterias aeróbicas comúnmente susceptibles a esta combinación incluyen Streptococcus, Listeria monocytogenes, Bacillus anthracis, Salmonella, Pasteurella y Acinetobacter. Las infecciones por bacterias anaeróbicas causadas por Clostridium, Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus o Propionibacterium pueden ser tratadas con efectividad con ampicilina/sulbactam.

Las beta-lactamasas tipo I que pueden asociarse con Citrobacter, Enterobacter, Serratia y Pseudomonas no son inhibidas, por lo general, por el sulbactam ni por el ácido clavulánico. La ampicilina/sulbactam es inefectiva contra casi todas las cepas de Pseudomonas aeruginosa.

En perros y gatos, la combinación ampicilina/sulbactam puede ser considerada cuando el tratamiento oral con amoxicilina/clavulanato no es viable (a paciente en estado crítico que no recibe alimentos) o cuando se desea la aplicación de grandes dosis parenterales (sepsis, neumonía, otra infección grave) para el tratamiento de infecciones por bacterias susceptibles o para su profilaxis.

La ampicilina/sulbactam ha sido usada con éxito para el tratamiento de neumonías por Klebsiella inducidas experimentalmente en potrillos.

Farmacología/Acciones

Cuando el sulbactam es combinado con ampicilina, extiende el espectro de actividad de esta última hacia bacterias que producen beta-lactamasas de Richmond-Sykes tipo II a VI, las que de otro modo harían que la ampicilina fuese inefectiva. El sulbactam se une a las beta-lactamasas protegiendo así al anillo beta-lactámico de la ampicilina de la hidrólisis.

El sulbactam tiene cierta actividad contra algunas bacterias (*Neisseria, Moraxella, Bacteroides*) a niveles alcanzables. La afinidad del sulbactam a ciertas proteínas de unión para penicilinas puede explicar su actividad. Para la mayoría de las bacterias, el sulbactam solo no alcanza niveles suficientes como para actuar por sí, como un producto antibacteriano, pero cuando se combina con la ampicilina, se pueden producir efectos sinérgicos.

Sobre la base de mg por mg, el ácido clavulánico es un inhibidor más potente de las beta-lactamasas que el sulbactam, pero éste tiene la ventaja de reducir la posibilidad de inducir beta-lactamasas cromosómicas, tiene mayor penetración tisular y mayor estabilidad.

Para mayor información sobre la farmacología de la ampicilina, véase la monografía correspondiente.

Farmacocinética

Como el sulbactam sódico no es apreciablemente absorbido a través del tracto gastrointestinal, este medicamento debe ser dado por vía parenteral. Una forma éster con doble puente covalente de ampicilina/sulbactam (sultamicilina) es absorbida por vía oral pero esta combinación no está disponible en el comercio en los EE.UU. Cuando se lo administra por vía parenteral (IV/IM), el perfil farmacocinético del sulbactam es casi un espejo del de la ampicilina en la mayoría de los casos estudiados. Durante la fase de eliminación en los terneros, las concentraciones plasmáticas de sulbactam fueron constantemente más altas que aquellas de la ampicilina, conduciendo a los autores a proponer usar una relación más alta (más de 2:1 ampicilina:sulbactam) si esta combinación se emplea en terneros.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave (por ej., anafilaxia) hacia ellas. Debido a que puede haber una reacción cruzada, usar las penicilinas con cuidado en aquellos pacientes en los que se ha documentado una hipersensibilidad a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas).

Los pacientes con disfunción renal grave pueden necesitar aumentar el intervalo entre dosis.

Efectos adversos

Las inyecciones IM pueden ser dolorosas. Las inyecciones IV pueden causar tromboflebitis. Las reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas ocurren con poca frecuencia en los animales pero pueden ser graves (anafilaxia), en particular después de la administración IV.

Las altas dosis o la administración muy prolongada de penicilinas se han asociado con neurotoxicidad (por ej., ataxia en los perros). Aunque las penicilinas no son consideradas hepatotóxicas, se ha documentado el aumento de las enzimas hepáticas. Otros efectos informados en perros incluyen taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se ha demostrado que las penicilinas cruzan la placenta y su uso seguro durante la preñez no ha sido establecido con firmeza pero

tampoco se han documentado problemas teratogénicos asociados con estas drogas; sin embargo, usarla solo cuando los posibles beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

No se sabe si el sulbactam cruza la placenta y su uso seguro durante la preñez aún no se ha establecido.

Tanto la ampicilina como el sulbactam están distribuidos en la leche materna humana en bajas concentraciones. Para las personas, la Organización Mundial de la Salud considera que la ampicilina es compatible con la lactancia y la American Academy of Pediatrics pone al sulbactam dentro de las drogas compatibles con la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los efectos neurológicos (ataxia) han sido informados con poca frecuencia en perros que están recibiendo dosis muy altas de penicilinas; si se desarrollan, evaluar el riesgo de la continuidad del uso vs la reducción de la dosis o usar un antibiótico diferente. En las personas, dosis muy altas de penicilinas por vía parenteral, en especial en aquellos con enfermedad renal, han inducido efectos neurológicos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ampicilina/sulbactam, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS (amikacina, gentamicina, tobramicina). Estudios in vitro han demostrado que las penicilinas pueden tener una actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando son utilizadas con aminoglucósidos. Sin embargo, los antibióticos beta-lactámicos pueden inactivar a los aminoglucósidos in vitro e in vivo en pacientes con insuficiencia renal o cuando las penicilínas son usadas en dosis masivas. Se considera que la amikacina es el aminoglucósido más resistente a esta inactivación.
- PROBENECIDA. Puede reducir la secreción tubular renal tanto de la penicilina como del sulbactam y, por lo tanto, mantener así niveles sistémicos más altos durante un tiempo más prolongado. Esta posible interacción beneficiosa requiere más investigación antes de que se puedan recomendar dosificaciones para los pacientes yeterinarios.

Consideraciones de laboratorio

- La ampicilina puede causar falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se usa la solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Las pruebas que utilizan la glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectadas por la ampicilina.
- Como las penicilinas y otros beta-lactámicos pueden inactivar a los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insufi-

ciencia renal), las concentraciones séricas de los aminoglucósidos pueden ser falsamente disminuidas si el paciente también está recibiendo antibióticos beta-lactámicos y el suero es almacenado antes de realizar el análisis. Se recomienda que si se va a demorar la determinación, las muestras deberán ser congeladas y, si es posible, tomarlas cuando la concentración de los betalactámicos esté baja.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones respiratorias: 50 mg/kg/ 8 horas (combinada) IV (Hawkins, 2003).
- b) Para infecciones respiratorias: 20 mg/kg/6-8 horas IV o IM (Greene y Reinero, 2006).
- c) Como tratamiento adyuvante en heridas importantes por mordedura: 30-50 mg/kg/8 horas, IV (Bateman, 2005b).
- d) Para infecciones intraabdominales: 20 mg/kg/6-8 horas IV o IM (extrapolación de la dosis en las personas con estudios limitados en perros y gatos) (Greene 2006)

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones respiratorias usando ampicilina/sulbactam (Unasyn®): 50 mg/kg/8 horas (combinado) IV (Hawkins, 2003).
- b) Como tratamiento adyuvante de heridas importantes por mordedura: 30-50 mg/kg/8 horas, IV (Bateman, 2005b).
- c) Para infecciones intraabdominales: 20 mg/kg/6-8 horas IV
 o IM (extrapolación de la dosis en las personas con estudios
 limitados en perros y gatos) (Greene, 2006).

Controles

- Debido a que las penicilinas suelen tener mínima toxicidad asociada con su uso, el control de la eficacia suele ser todo lo requerido, a menos que se presenten signos de toxicidad.
- Los niveles séricos y el control terapéutico de la droga no son realizados como rutina con este agente.

Información al cliente

 Debido al intervalo entre dosis requerido por esta droga, es mejor administrarla con el paciente internado.

Ouímica/Sinónimos

La ampicilina sódica y el sulbactam sódico para inyección se presenta como un polvo blanco a blanquecino que es libremente soluble en agua u otras soluciones acuosas.

Ampicilina/sulbactam también puede ser conocida como: Ampibactam®, Bacimex®, Begalin-P®, Bethacil®, Comabactan®, Galotam®, Loricin®, Sulam®, Sulperazon®, Synergistin®, Unacim®, Unacin®, Unacyn® y Unasyna®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo sin reconstituir debe ser almacenado a temperatura igual o inferior a los 30 °C.

Los diluyentes para reconstituir el polvo para inyección para uso IV descritos como compatibles con ampicilina/sulbactam incluyen agua estéril para inyección y cloruro de sodio al 0,9%. Si se reconstituye a una concentración de 45 mg/ml (30/15), la solución resultante será estable durante 8 horas a temperatura ambiente o durante 48 horas a 4 °C. Si se reconstituye a una concentración de

30 mg/ml (20/10), será estable durante 72 horas a 4 °C. Después de la reconstitución y antes de la administración, la solución debe ser nuevamente diluida en un saché con 50 o 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% y administrada IV en un lapso de 15-30 minutos. Las soluciones diluidas para aplicación IV son estables a temperatura ambiente durante 8 horas.

Cuando es reconstituida para uso IM se puede utilizar agua estéril para inyección o clorhidrato de lidocaína al 0,5-2%. Se agrega 3,2 ml de diluyente al frasco con 1,5 g de producto y 6,4 ml al frasco con 3 g. Después de la reconstitución, la solución debe ser administrada dentro de la hora.

La inyección de ampicilina/sulbactam **no es compatible** con antibióticos aminoglucósidos (por ej., gentamicina, amikacina) y no debe mezclarse con estos agentes.

La ampicilina/sulbactam es **compatible** con vancomicina cuando se mezcla a concentraciones de 50/25 mg/ml de ampicilina/sulbactam y 20 mg/ml o menos de vancomicina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ampicilina sódica/sulbactam sódico (en polvo para inyección): 1,5 g (1 g de ampicilina sódica y 0,5 g de sulbactam sódico), 3g (2 g de ampicilina sódica y 1 g de sulbactam sódico) en frascos, frascos portantes y frascos ADD-Vantage; y 10 g (10 g de ampicilina sódica y 5 g de sulbactam sódico) en frasco hospitalario; *Unasyn*® (Roerig); (Rx).

AMPROLIO, CLORHIDRATO DE

Amprovine®, Corid®

ANTICOCCIDIOS

Consideraciones al recetar

- ▶ Es un antiprotozoario (para coccidios) análogo de la tiamina.
- ▶ Las dosis altas durante un tiempo prolongado pueden causar deficiencia de tiamina; el tratamiento suele no durar más de 14 días.
- ▶ En ocasiones puede provocar efectos gastrointestinales o neurológicos.
- ▶ Puede ser no palatable.

Usos/Indicaciones

El amprolio tiene buena actividad contra *Eimeria tenella* y *E. acervulina* en aves de corral, y puede ser utilizado como agente terapéutico contra estos microorganismos. Sólo tiene actividad marginal o débil contra *E. maxima*, *E. mivati*, *E. necatrix* o *E. brunetti*. A menudo se utiliza en combinación con otros agentes (por ej., etopabato) para mejorar el control contra aquellos microorganismos.

En los bovinos, el amprolio fue aprobado para el tratamiento y la prevención de la infección con *E. bovis* y *E. zurnii* en vacas y terneros.

El amprolio ha sido utilizado en perros, cerdos, ovejas y cabras para el control de la coccidiosis pero no hay productos aprobados en EE.UU. para estas especies.

Farmacologia/Acciones

Al simular su estructura, el amprolio inhibe de manera competitiva la utilización de la tiamina por parte del parásito. La administración de altas dosis durante un tiempo prolongado puede causar deficiencia en el huésped; el exceso de tiamina en la dieta puede reducir o revertir la actividad de la droga contra coccidios.

Se piensa que el amprolio actúa principalmente sobre la primera generación de esquizontes en las células de la pared intestinal, impidiendo la diferenciación de los metrozoítos. Puede suprimir el estadio sexual y la esporulación de los ooquistes.

Farmacocinética

No se ha encontrado información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se recomienda su uso durante más de 12 días en los cachorros.

Efectos adversos

En los perros, se han informado alteraciones neurológicas, depresión, anorexia y diarrea pero son poco frecuentes y es probable que su aparición se relacione con la dosis. Véase la sección Sobredosificación (más adelante) para las recomendaciones terapéuticas. El líquido no diluido y las pastas no son palatables.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El amprolio ha inducido polioencefalomalacia en ovejas cuando se administró a una dosis de 880 mg/kg, oral, durante 4-6 semanas y a 1 g/kg durante 3-5 semanas. La producción de eritrocitos también cesa en los corderos que reciben estas dosis altas.

Se ha documentado que la sobredosis de amprolio producirá signos clínicos neurológicos en perros. El tratamiento debe consistir en la suspensión del producto y administrar tiamina por vía parenteral (1-10 mg/día IM o IV).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo amprolio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ TIAMINA. La administración exógena de tiamina en altas dosis puede revertir o reducir la eficacia del amprolio.

Posologías

CANINOS:

Para coccidios:

- a) Cachorros pequeños (peso adulto inferior a los 10 kg): 100 mg (usando el polvo al 20%) en una cápsula de gelatina, oral, 1 vez por día, durante 7-12 días. Los cachorros grandes (peso adulto superior a los 10 kg): 200 mg (usando el polvo al 20%) en una cápsula de gelatina, oral, 1 vez por día, durante 7-12 días. En el alimento, para cachorros o perros: 250-300 mg dosis total usando polvo al 20% 1 vez por día durante 7-12 días. En el agua, para cachorros o perras: 30 ml de una solución al 9,6% en 3,8 L de agua (no se debe proveer otra fuente de agua) durante 7-10 días (Greene, Hartmann y col., 2006).
- b) Profilaxis: 30 ml de una solución al 9,6% en 3,8 L de agua de bebida o 1,25 g de polvo al 20% en el alimento para alimentar a 4 cachorros por día. Darla como única fuente de bebida o comida durante 7 días antes de un viaje. Las perras pueden recibir agua medicada (tal como se indicó antes) como única fuente de agua durante los 10 días previos al parto (USPC, 1989).

- c) Profilaxis: solución al 0,075% como agua de bebida (Matz, 1995).
- d) 150 mg/kg de amprolio y 25 mg/kg de sulfadimetoxina durante 14 días (Blagburn, 2003b).
- e) Para el control de los coccidios: 1,5 cucharada sopera (22,5 ml) de una solución al 9,6% por cada 3,8 L de agua como única fuente hídrica; no exceder los 10 días. Es importante controlar el consumo de agua tanto para el tratamiento como para la hidratación; rara vez algunos perros pueden no beber el agua con amprolio debido a que tiene sabor amargo. En situaciones en las que cohabitan perros, es necesario colocar suficiente agua como para que todos tengan acceso a ella (Blagburn, 2005a; Blagburn, 2007).

FELINOS:

Para la coccidiosis:

- a) Para Cystoisospora spp: 60-100 mg dosis total, oral, 1 vez por día, durante 7 días (Lappin, 2000).
- b) En la comida: 300-400 mg/kg sobre el alimento, 1 vez por día, durante 5 días o 110-220 mg/kg sobre la comida, 1 vez por día, durante 7-12 días. En el agua: 1,5 cucharada de té (7,5 ml) de una solución al 9,6% en 3,8 L de agua por día durante 10 días.

En combinación: amprolio 150 mg/kg, oral, 1 vez por día, con sulfadimetoxina (25 mg/kg, oral, 1 vez por día) durante 14 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

HURONES:

Para la coccidiosis:

a) 19 mg/kg, oral, 1 vez por día (Lennox, 2006).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) En conejos para coccidiosis: usando una solución al 9,6%: 1 ml/7 kg de peso, oral, 1 vez por día, durante 5 días; en el agua de bebida: 0,5 ml/500 ml durante 10 días (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Gerbos, ratones, ratas y hámsteres: 10-20 mg/kg/día dosis total, dividido cada 8-24 horas SC o IM. Chinchillas: 10-15 mg/kg/día dividido cada 8-24 horas, SC, IM o IV (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Para la coccidiosis:

a) Tratamiento: 10 mg/kg, oral, durante 5 días; 5 mg/kg durante
 21 días para profilaxis (Todd, Dipietro y Guterbock, 1986).

PORCINOS:

Para la coccidiosis:

- a) Tratamiento: 25-65 mg/kg, oral, 1 a 2 veces por día, durante 3-4 días (Todd, Dipietro y Guterbock, 1986).
- b) 100 mg/kg/día, en el alimento o el agua (Howard, 1986).

OVINOSY CAPRINOS:

Para la coccidiosis:

a) Corderos: 55 mg/kg/día, oral, durante 19 días (Todd, Dipietro y Guterbock, 1986).

■ AVES

a) Para la coccidiosis en aves mascotas: 2 ml (usando una solución al 9,6%)/3,8 L de agua, durante 5 días o más. Las jaulas deben ser lavadas al vapor para prevenir la reinfección. Suplementar la dieta con vitamina B. Hay algunas cepas resistentes en tucanes y mirlos (Clubb, 1986).

b) Para pollos (parrilleros y ponedores), pavos y faisanes: dirigirse a las instrucciones presentes en cada producto.

Controles

■ Eficacia clínica.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de amprolio, un análogo estructural de la tiamina (vitamina B₁) se presenta como un polvo blanco o casi blanco, inodoro o casi inodoro. Un gramo es soluble en 2 ml de agua y es ligeramente soluble en alcohol.

El amprolio también puede ser conocido como: amprocidi, Amprol®, Corid®, Coxoid®, Coxiprol® o Nemapro®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante dé otras instrucciones, los productos con amprolio deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación/Tiempos de retiro

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Amprolio al 9,6% (96 mg/ml). Solución oral en una jarra de 3,8 L; Corid® 9.6% Oral Solution (Merial); (venta libre). Aprobado para uso en terneros (no en terneras). El tiempo de retiro previo a la faena (cuando se usa según prescripción): 24 horas; no se ha establecido el tiempo de retiro para los terneros prerruminantes.

Amprolio al 9,6% (96 mg/ml). Solución oral en una jarra de 3,8 L; Amprol® 9,6% Oral Solution (Merial Select); (venta libre). Aprobado para uso en pollos, pavos y gallinas ponedoras en crecimiento. No hay tiempo de retiro para carne o huevos si se usa según lo indicado.

Amprolio al 20% (polvo soluble); Amprol® 128 20% Soluble Powder (Merial Select); (venta libre). Aprobado para usar en pollos, pavos y ponedoras en crecimiento. No hay tiempo de retiro para carne o huevos si se utiliza según lo indicado.

Amprolio al 20% (polvo soluble); Corid® 20% Soluble Powder (Merial); (venta libre). Aprobado para uso en terneros (no en terneras). Tiempo de retiro previo a la faena (cuando se usa según prescripción): 24 horas. No se ha establecido el período de retiro en terneros prerrumiantes.

También se encuentran disponibles alimentos medicados (sólo con amprolio) y productos combinados (alimentos medicados, aditivos) conteniendo amprolio con otros agentes terapéuticos. Estos productos pueden ser aprobados para su uso en terneros, pollos y/o pavos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Amrinona, lactato de - véase Inamrinona, lactato de

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS AGONISTAS (OPIÁCEOS), **FARMACOLOGIA DE LOS**

Los receptores para analgésicos opiáceos se encuentran en altas concentraciones en el sistema límbico, la médula espinal, el tálamo, el hipotálamo, el cuerpo estriado y el mesencéfalo. También se ubican en tejidos tales como el tracto gastrointestinal, el tracto urinario y en el músculo liso.

Los receptores opiáceos son desdoblados en cinco subgrupos principales. Los receptores mu son encontrados principalmente en las áreas de regulación del dolor del cerebro. Se piensa que éstos contribuyen con la analgesia, la euforia, la depresión respiratoria, la dependencia física, la miosis y las acciones hipotérmicas de los opiáceos. Los receptores kappa se localizan principalmente en las capas profundas de la corteza cerebral y en la médula espinal. Son responsables de la analgesia, la sedación y la miosis. Se piensa que los receptores sigma son los responsables de los efectos disfóricos (forcejeos, gemidos), alucinaciones, estimulación respiratoria y cardíaca y midriáticos de los opiáceos. Los receptores delta, localizados en las áreas límbicas del SNC y los receptores épsilon también han sido descritos pero sus acciones no fueron bien explicadas hasta la fecha.

Los agonistas símil morfina (morfina, meperidina, oximorfona) tienen su actividad primaria en los receptores mu, posiblemente con algo de actividad en los delta. Los efectos farmacológicos primarios de estos agentes incluyen: analgesia, actividad antitusiva, depresión respiratoria, sedación, emesis, dependencia física y efectos intestinales (constipación/defecación). Los efectos farmacológicos secundarios incluyen: SNC: euforia, sedación y confusión. Cardiovascular: bradicardia debido a estimulación vagal central; los receptores alfa-adrenérgicos pueden ser deprimidos con la resultante vasodilatación periférica y disminución de la resistencia periférica; e inhibición de los barorreceptores. Pueden producirse hipotensión ortostática y síncope. Urinario: el aumento del tono del esfínter vesical puede inducir retención urinaria.

Varias especies pueden exhibir efectos contradictorios como acción de estos agentes. Por ejemplo, después de la inyección de morfina, caballos, bovinos, cerdos y gatos pueden desarrollar excitación mientras que los perros pueden defecar. Estos efectos son lo contrario a lo esperado, es decir sedación y constipación. Los perros y las personas pueden desarrollar miosis mientras que otras especies (en particular los gatos) pueden desarrollar midriasis. Para más información, véase la monografía individual para cada agente.

ANFOTERICINA B, DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B, EN BASE LIPÍDICA

Abelcet®, Fungizone®

ANTIFÚNGICOS

Consideraciones al recetar

- Antifúngico sistémico usado para infecciones micóticas importantes.
- Debe ser administrado por vía IV.
- ▶ La nefrotoxicidad es el punto más grande a considerar, en particular con la forma desoxicolato; los nuevos productos de base lipídica son menos nefrotóxicos y penetran mejor en los tejidos, pero son más costosos.
- ▶ El control de la función renal es esencial.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Debido a que existe la posibilidad de una importante toxicidad asociada con esta droga, sólo debe ser usada para infecciones fúngicas progresivas y fatales. El uso veterinario de la anfotericina B ha sido principalmente para los perros pero otras especies han sido tratadas con éxito. Para más información sobre el tratamiento de las infecciones fúngicas, véanse Farmacología y Posologías, más adelante.

La forma liposomal de la anfotericina B puede ser usada para el tratamiento de la leishmaniasis.

Farmacología/Acciones

Por lo general, la anfotericina B es fungistática pero puede ser fungicida contra algunos microorganismos, dependiendo de la concentración de la droga. Actúa uniéndose a los esteroles (principalmente ergosterol) en la membrana celular y altera la permeabilidad de ésta, permitiendo que el potasio intracelular y otros constituyentes celulares salgan. Debido a que las bacterias y las rickettsias no contienen esteroles, la anfotericina B no tiene actividad contra esos microorganismos. Las membranas celulares de los mamíferos contienen esteroles (principalmente colesterol) y la toxicidad de la droga puede ser el resultado de un mecanismo de acción similar aunque la anfotericina se une con menos fuerza al colesterol que al ergosterol.

La anfotericina B tiene actividad in vitro contra una variedad de microorganismos fúngicos, como Blastomyces, Aspergillus, Paracoccidioides, Coccidioides, Histoplasma, Cryptococcus, Mucor y Sporothrix. Zygomicetes muestra una respuesta variable a la anfotericina. La aspergilosis en perros y en gatos no tiende a responder satisfactoriamente al tratamiento con este agente. Además, la anfotericina B tiene actividad in vivo contra algunas especies de protozoarios, incluyendo Leishmania spp y Naegleria spp.

Se ha informado que la anfotericina B tiene propiedades inmunoadyuvantes pero es necesario realizar más trabajos para confirmar la importancia clínica de este efecto.

Farmacocinética

Los datos sobre farmacocinética en varias especies no están disponibles. En las personas (y presumiblemente en los animales), la anfotericina B es mal absorbida a través del tracto gastrointestinal y se la debe administrar por vía parenteral para alcanzar concentraciones suficientes para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. Después de la inyección IV, la droga penetra bien en la mayoría de los tejidos pero no lo hace en el páncreas, el músculo, el hueso, el humor acuoso y los líquidos pleural, pericárdico, sinovial y peritoneal. La droga ingresa en la cavidad pleural y las articulaciones cuando hay inflamación. Los niveles en el líquido cefalorraquídeo corresponden aproximadamente al 3% de los encontrados en el suero. Alrededor del 90-95% de la anfotericina presente en el compartimiento vascular está unida a las proteínas séricas. Las nuevas formas lipídicas de la anfotericina B tienen una mayor penetración hacia pulmones, hígado y bazo que las formas convencionales.

Las vías metabólicas de la anfotericina no son conocidas pero exhibe una eliminación bifásica. Se ha descrito una vida media sérica inicial de 24-48 horas y una vida media terminal más prolongada de alrededor de 15 días. Siete semanas después de haber terminado el tratamiento, la anfotericina puede aún ser detectada en la orina. Alrededor del 2-5% de la droga es recuperado en la orina sin cambios (biológicamente activa).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La anfotericina B está contraindicada en pacientes hipersensibles a ella, a menos que la infección esté poniendo en peligro la vida del animal y no se disponga de un tratamiento alternativo.

Debido a la seria naturaleza de las enfermedades tratadas con anfotericina por vía sistémica, no está contraindicada en pacientes con enfermedad renal pero debe ser usada con cautela y con el control adecuado.

Efectos adversos

La anfotericina B es notoria por sus efectos nefrotóxicos; la mayoría de los pacientes caninos mostrarán algún grado de toxicidad renal después de recibir la droga. El mecanismo propuesto para la nefrotoxicidad es a través de una vasoconstricción renal con la subsecuente reducción de la tasa de filtración glomerular. La droga puede actuar directamente como una toxina para las células epiteliales renales. El daño renal puede ser más común, irreversible y grave en los pacientes que han recibido dosis individuales más altas o tienen una enfermedad renal preexistente. Por lo general, la función renal retornará a lo normal una vez que el tratamiento se detiene, pero puede requerir varios meses para hacerlo.

Las formas más nuevas de anfotericina B en complejos con lípidos o encapsulada en liposomas muestran una disminución significativa de la nefrotoxicidad de la droga. Debido a que pueden ser utilizadas dosis más altas, estas formas también pueden tener mayor efectividad. Un estudio hecho en perros mostró que la anfotericina B en complejo lípido fue 8-10 veces menos nefrotóxica que la forma convencional.

La función renal del paciente debe ser cuidadosamente controlada durante el tratamiento. Antes de comenzar la terapia hay que realizar las siguientes determinaciones: creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo (CNUS), electrólitos séricos (incluyendo magnesio si es posible), proteínas plasmáticas totales, hematocrito, peso corporal y análisis de orina. Antes de administrar cada dosis hay que solicitar NUS, creatinina, hematócrito y proteínas totales, y además determinar el peso corporal. Los electrólitos y el análisis de orina deben ser controlados al menos a intervalos semanales durante el curso del tratamiento. Se han realizado varias recomendaciones diferentes en referencia a la interrupción del tratamiento cuando se alcanza determinado nivel de NUS. La mayoría de los veterinarios recomiendan detenerlo, al menos tempo-

rariamente, si el NUS alcanza un valor de 30-40 mg/dl, la creatinina supera los 3 mg/dl o si se desarrollan signos clínicos de toxicidad sistémica (como depresión significativa o vómitos).

Se han empleado al menos dos esquemas para reducir la nefrotoxicidad en los perros tratados con desoxicolato de anfotericina. El manitol (12,5 g o 0,5-1 g/kg) administrado en forma concurrente con la anfotericina B (infusión IV lenta) en los perros puede reducir la nefrotoxicidad, pero también puede reducir la eficacia del tratamiento, en particular en la blastomicosis. El manitol también aumenta el costo total del tratamiento. La carga de sodio previo a la terapia ha ganado considerable apoyo en años recientes. Se ha postulado un mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular que induce vasoconstricción y disminuye la tasa de filtración glomerular como mecanismo de nefrotoxicidad de la anfotericina B; el aumento de la carga de sodio en los glomérulos puede ayudar a evitar esta retroalimentación. Un veterinario (Foil, 1986) usó 5 ml/kg de solución salina normal en dos porciones, antes y después de la administración de la anfotericina B y mencionó que este procedimiento "ha sido de ayuda para evitar la insuficiencia renal..."

Los gatos son más sensibles a la acción nefrotóxica de la anfotericina B y muchos veterinarios recomiendan usar dosis reducidas en esta especie (véase sección Posologías).

Los efectos adversos informados en caballos incluyen: taquicardia, taquipnea, letargo, fiebre, inquietud, anorexia, anemia, flebitis, poliuria y colapso.

Otros efectos adversos que han sido registrados con el uso de la anfotericina B son: anorexia, vómitos, hipopotasemia, acidosis tubular renal distal, hipomagnesemia, flebitis, arritmias cardíacas, anemia arregenerativa y fiebre (puede ser reducida con el tratamiento previo con AINE o con una baja dosis de esteroides). La calcinosis cutánea ha sido descrita en perros tratados con anfotericina B. Esta droga puede aumentar los niveles de la creatina cinasa.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de la anfotericina B durante la preñez no ha sido establecida pero, aparentemente, no hay informes sobre teratogenicidad asociada con la droga. Los riesgos del tratamiento deben ser considerados en relación con los posibles beneficios. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de la droga en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontraron informes de casos en relación con la sobredosis intravenosa aguda de anfotericina B. Debido a la toxicidad de la droga, los cálculos de la dosis y la preparación de la solución deben tener un doble control. Si se administra accidentalmente una sobredosis, la toxicidad renal puede ser minimizada por medio de la administración de líquidos y manitol, tal como se describió en la sección sobre Efectos adversos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo anfotericina B, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CORTICOSTEROIDES. Pueden exacerbar los efectos perdedores de potasio de la anfotericina.
- DIGOXINA. La hipopotasemia inducida por la anfotericina B puede exacerbar la toxicidad por la digoxina.
- FLUCITOSINA. Es factible el desarrollo de sinergismo (in vitro) entre la anfotericina y la flucitosina contra cepas de *Cryptococcus* y *Candida* pero también puede ocurrir un aumento de la toxicidad de la flucitosina.
- DROGAS NEFROTÓXICAS (aminoglucósidos, polimixina B, colistina, cisplatino, ciclosporina, metoxiflurano o vancomicina). Ya que los efectos renales de otras drogas nefrotóxicas pueden ser aditivos con la anfotericina B, evitar (si es posible) el uso concurrente o secuencial de estos agentes.
- DROGAS QUE CAUSAN DEPLECIÓN DE POTASIO (diuréticos de asa o derivados de las tiacidas).
- SOLUCIONES SALINAS O SOLUCIONES QUE CONTIENEN UN PRESERVATIVO. La reconstitución de la anfotericina B con estas soluciones puede causar precipitación.
- RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO (tubocurarina). La hipopotasemia inducida por la anfotericina B puede aumentar los efectos de los curares.

Posologías

Todas las dosis dadas son para el desoxicolato de anfotericina B (anfotericina B regular) a menos que sea especificado como para productos con base lipídica.

Nota: algunos veterinarios han recomendado la administración de 1 mg como prueba (menos en los perros pequeños y los gatos) por vía IV en 20 minutos a 4 horas, controlando el pulso, la frecuencia respiratoria, la temperatura y, si es posible, la presión sanguínea. Si ocurre una reacción febril, algunos veterinarios recomiendan el agregado de un glucocorticoide a la infusión IV o usar un antipirético previo al tratamiento, pero esta práctica es controvertida.

Un estudio publicado (Rubin y col., 1989) demostró menos deterioro renal y efectos adversos sistémicos en los perros que recibieron anfotericina B IV lenta en un lapso de 5 horas junto con 1 litro de dextrosa al 5% en agua en comparación con aquellos que recibieron la droga IV en 25 ml de la misma solución y en un lapso de 3 minutos.

CANINOS:

Para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas susceptibles:

- a) Se pueden utilizar dos esquemas; después de la dilución de la droga en el frasco (según lo delineado en la sección de preparación de la solución) se realiza:
- 1) Técnica de infusión rápida: diluir la cantidad de solución que corresponda a 0,25 mg/kg en 30 ml de dextrosa al 5%. Usar un catéter mariposa y lavar con 10 ml de dextrosa al 5% en agua. Infundir la solución de anfotericina B IV en un lapso de 5 minutos. Lavar el catéter con 10 ml de dextrosa al 5% en agua y extraer el catéter. Repetir los pasos antes enunciados usando 0,5 mg/kg, 3 veces por semana, hasta una dosis acumulada de 9-12 mg/kg.

- 2) Infusión IV lenta: diluir la cantidad de solución que corresponda a 0,25 mg/kg en 250-500 ml de dextrosa al 5% en agua. Usar un catéter teflonado en una vena periférica y administrar el volumen total en 4-6 horas. Lavar el catéter con 10 ml de dextrosa al 5% en agua y extraelo. Repetir los pasos antes enunciados usando 0,5 mg/kg, 3 veces por semana, hasta una dosis acumulada de 9-12 mg/kg (Noxon, 1989).
 - b) En los animales deshidratados y con depleción de sodio, se los debe rehidratar antes de la administración. La dosis es 0,5 mg/kg diluida en dextrosa al 5% en agua. En los perros con función renal normal, se puede diluir en 60-120 ml de dextrosa al 5% en agua y se lo administra por vía IV lenta, en 15 minutos. En los perros con compromiso de la función renal, la droga es diluida en 500 ml o 1 litro de dextrosa al 5% en agua y se la administra por infusión IV lenta en 3-6 horas. Readministrarla día por medio siempre que el NUS se mantenga por debajo de 50 mg/dl. Si este parámetro excede este valor, suspender hasta que esté por debajo de los 35 mg/dl. Se requiere una dosis acumulada de 8-10 mg/kg para curar una blastomicosis o una histoplasmosis. La coccidioidomicosis, la aspergilosis y otras enfermedades fúngicas requieren una mayor dosis acumulada (Legendre, 1995).
 - c) Para el tratamiento de la micosis sistémica, usando productos con base lipídica: AmBisome®, Amphocil® o Abelcet®: dar una dosis de prueba de 0,5 mg/kg; luego 1-2,5 mg/kg IV cada 48 horas (en un esquema de lunes, miércoles, viernes) durante 4 semanas o hasta que se alcance la correspondiente dosis acumulada. Usar 1 mg/kg para levaduras y hongos dimórficos susceptibles hasta alcanzar una dosis acumulada de 12 mg/kg; para infecciones fúngicas filamentosas más resistentes (pitiosis) usar una dosis más alta (2-2,5 mg/kg) hasta alcanzar una dosis acumulada de 24-30 mg/kg (Greene y Watson, 1998).
 - d) Para el tratamiento de las micosis sistémicas usando anfotericina B en complejo lipídico (ABLC; Abelcet®): 2-3 mg/kg IV, 3 días por semana, por un total de 9-12 aplicaciones (dosis acumulada de 24-27 mg). Diluir a una concentración de 1 mg/ml en dextrosa al 5% en agua e infundir en 1-2 horas (Grooters, 1999).
 - e) Para micosis sistémica usando anfotericina B en complejo lipídico (Abelcet®): diluir en dextrosa al 5% hasta una concentración final de 1 mg/ml y administrar a una dosis de 2-3 mg/kg, 3 veces por semana, 9-12 aplicaciones o hasta una dosis acumulada de 24-27 mg/kg (Schulman y Marks, 2005).

Para la blastomicosis (véanse las pautas generales de dosificación antes expuestas):

- a) Anfotericina B 0,5 mg/kg, 3 veces por semana, hasta alcanzar una dosis total de 6 mg/kg, junto con ketoconazol 10-20 mg/kg (30 mg/kg para compromiso en el SNC, hueso o globo ocular), dividido en 3-6 meses (Foil, 1986).
- b) Anfotericina B 0,15-0,5 mg/kg IV, 3 veces por semana, junto con ketoconazol 20 mg, oral, 1 vez por día o divididos en 2 tomas diarias; 40 mg/kg dividido en 2 tomas diarias para el compromiso ocular o del SNC (durante un tiempo mínimo de 2-3 meses o hasta remisión y luego comenzar mantenimiento). Cuando se alcanza una dosis total de anfotericina B de 4-6 mg/kg, comenzar con la dosis de mantenimiento de 0,15-0,25 mg/kg IV, 1 vez al mes o usar ketoconazol 10 mg/kg, oral, 1 vez al día o dividido en dos tomas diarias, o ketoconazol 2,5-5 mg/kg, oral, 1 vez por día. Si hay

- compromiso ocular o del SNC, usar el ketoconazol 20-40 mg/kg, oral, dividido en 2 tomas diarias (Greene, O'Neal y Barsanti, 1984).
- c) Para casos graves, usando anfotericina B en complejo lipídico (Abelcet®): 1-2 mg/kg IV, 3 veces por semana (o día por medio) hasta una dosis acumulada de 12-24 mg/kg (Taboada, 2000).

Para la criptococosis (veánse las pautas generales de dosificación antes expuesta):

a) Anfotericina B: 0,5-0,8 mg/kg SC, 2-3 veces por semana. La dosis es diluida en cloruro de sodio al 0,45% y dextrosa al 2,5% (400 ml para gatos, 500 ml para perros de menos de 20 kg y 1000 ml para perros mayores de 20 kg). Concentraciones mayores a 20 mg/L provocan irritación local y la formación de abscesos estériles. Puede combinarse con flucitosina o antifúngicos azoles (Taboada, 2000).

Para la histoplasmosis (véase las pautas generales de dosificación antes expuestas):

- a) Anfotericina B: 0,15-0,5 mg/kg IV, 3 veces por semana, junto con ketoconazol 10-20 mg/kg, oral, 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias (durante un mínimo de 2-3 meses o hasta remisión para luego comenzar con el mantenimiento). Cuando se alcanza una dosis total de anfotericina B de 2-4 mg/kg, comenzar con el esquema de mantenimiento de anfotericina B a dosis de 0,15-0,25 mg/kg IV 1 vez por mes o usar ketoconazol 10 mg/kg oral 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias, o ketoconazol 2,5-5 mg/kg oral 1 vez por día (Greene, O'Neal y Barsanti, 1984).
- b) Como alternativa a los tratamientos con ketoconazol: 0,5 mg/kg IV dado en 6-8 horas. Si la dosis es tolerada, aumentar a 1 mg/kg día por medio hasta alcanzar una dosis total de 7,5-8,5 mg/kg (Macy, 1987).

Para leishmaniasis:

- usando la forma liposomal de anfotericina B: 3-3,3 mg/kg
 IV, 3 veces por semana, 3-5 aplicaciones (Lappin, 2000).
- b) Usando AmBisome® (producto de base lipídica): dar una dosis inicial de prueba de 0,5 mg/kg para luego pasar a 3-3,3 mg/kg IV cada 72-96 horas hasta alcanzar una dosis acumulada de 15 mg/kg. Puede ser posible dar la misma dosis acumulada con un nivel más bajo cada 48 horas (Greene, Hartmann y col., 2006).

Para la pitiosis gastrointestinal:

a) Resecar las lesiones que son quirúrgicamente extraíbles con un margen de 5-6 cm. Hacer un tratamiento médico de seguimiento usando anfotericina B en complejo lipídico (ABLC; Abelcet®): 1-2 mg/kg IV, 3 veces por semana durante 4 semanas (dosis acumulada 12-24 mg). Como alternativa puede usarse itraconazol 10 mg/kg oral 1 vez por día durante 4-6 meses (Taboada, 1999).

FELINOS:

Para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas susceptibles:

a) Técnica de infusión rápida: después de diluir el frasco (según lo delineado más abajo en preparación de la solución), diluir la cantidad de solución que corresponda a 0,25 mg/kg en 30 ml de dextrosa al 5%. Usar un catéter mariposa y lavar con 10 ml de dextrosa al 5% en agua. Infundir la solución de anfotericina B IV en un lapso de 5 minutos. Lavar el catéter con 10 ml de dextrosa al 5% en agua y luego extraerlo. Repetir los pasos antes enunciados usando 0,25 mg/kg,

3 veces por semana, hasta una dosis acumulada de 9-12 mg/kg (Noxon, 1989).

Para la criptococosis (véanse las pautas generales de dosificación antes expuestas):

- a) Como un tratamiento alternativo al ketoconazol: anfotericina B 0,25 mg/kg en 30 ml de dextrosa al 5% en agua dado en 15 minutos, cada 48 horas, junto con flucitosina 200 mg/kg/día dividido en 4 tomas diarias, por vía oral. Continuar el tratamiento durante 3-4 semanas una vez resueltos los signos clínicos o hasta que el NUS supere los 50 mg/dl (Legendre, 1989).
- b) Anfotericina B: 0,15-0,4 mg/kg IV, 3 veces por semana; administrar junto con flucitosina 125-250 mg/día, oral, dividido en 2-4 tomas diarias. Cuando se alcanza una dosis total de anfotericina B de 4-6 mg/kg comenzar con el esquema de mantenimiento con anfotericina B 0,15-0,25 mg/kg IV, 1 vez por mes junto con flucitosina a la dosis antes mencionada o con ketoconazol 10 mg/kg oral 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias (Greene, O'Neal y Barsanti, 1984).
- c) Anfotericina B: 0,5-0,8 mg/kg SC, 2-3 veces por semana. La dosis es diluida en cloruro de sodio al 0,45% y dextrosa al 2,5% (400 ml para gatos, 500 ml para perros de menos de 20 kg y 1000 ml para perros mayores de 20 kg). Concentraciones mayores a 20 mg/L provocan irritación local y la formación de abscesos estériles. Puede combinarse con flucitosina o antifúngicos azoles (Taboada, 2000).
- d) Para el tratamiento de micosis sistémicas usando anfotericina B en complejo lipídico (ABLC; Abelcet®): 1 mg/kg IV, 3 días por semana, 12 aplicaciones totales (dosis acumulada de 12 mg). Diluir a una concentración de 1 mg/ml en dextrosa al 5% en agua e infundir en 1-2 horas (Grooters, 1999).

Para histoplasmosis (véanse las pautas generales de dosificación antes expuestas):

- a) Anfotericina B: 0,25 mg/kg en 30 ml de dextrosa al 5% en agua IV en 15 minutos cada 48 horas, junto con ketoconazol 10 mg/kg/12 horas oral. Continuar el tratamiento durante 4-8 semanas o hasta que el NUS sea superior a 50 mg/dl. Si este parámetro supera dicho valor, sólo continuar con la administración de ketoconazol. Esta droga es empleada por largo plazo (al menos 6 meses) (Legendre, 1989).
- b) Anfotericina B: 0,15-0,5 mg/kg IV, 3 veces por semana, junto con ketoconazol 10 mg, oral, 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias (durante un mínimo de 2-3 meses o hasta remisión para luego comenzar con el mantenimiento). Cuando se alcanza una dosis total de anfotericina B de 2-4 mg/kg, comenzar con el esquema de mantenimiento de anfotericina B 0,15-0,25 mg/kg IV 1 vez por mes o usar ketoconazol 10 mg/kg oral 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias, o ketoconazol 2,5-5 mg/kg oral 1 vez por día (Greene, O'Neal y Barsanti, 1984).

Para blastomicosis (véanse las pautas generales de dosificación antes expuestas):

a) Anfotericina B: 0,25 mg/kg en 30 ml de dextrosa al 5% en agua IV en 15 minutos cada 48 horas, junto con ketoconazol 10 mg/kg/12 horas oral (durante un mínimo de 60 días). Continuar con la administración de anfotericina B hasta una dosis acumulada de 4 mg/kg o hasta que el NUS sea superior a 50 mg/dl. Si no se desarrolla toxicidad renal, la dosis de anfotericina B puede ser aumentada a 0,5 mg/kg (Legendre, 1989).

b) Anfotericina B: 0,15-0,5 mg/kg IV, 3 veces por semana, junto con ketoconazol 10 mg, oral, 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias (durante un mínimo de 2-3 meses o hasta remisión para luego comenzar con el mantenimiento). Cuando se alcanza una dosis acumulada de anfotericina B de 4-6 mg/kg, comenzar con el esquema de mantenimiento de anfotericina B 0,15-0,25 mg/kg IV 1 vez por mes o usar ketoconazol 10 mg/kg oral 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias, o ketoconazol 2,5-5 mg/kg oral 1 vez por día. Si hay compromiso ocular o del SNC, usar ketoconazol 20-40 mg/kg, oral, dividido en 2 tomas diarias (Greene, O'Neal y Barsanti, 1984).

■ CONEIOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Conejos: 1 mg/kg/día IV (Ivey y Morrisey, 2000).

EQUINOS:

Para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas susceptibles:

- a) Para la neumonía fúngica: Día 1: 0,3 mg/kg IV; Día 2: 0,4 mg/kg IV; Día 3: 0,6 mg/kg IV; Días 4 a 7: sin tratamiento; luego administrar día por medio hasta una dosis acumulada de 6,75 mg/kg (Foreman, 1999).
- b) Para la ficomicosis y las micosis pulmonares: después de reconstituir el producto (véase más adelante) transferir la cantidad apropiada de la droga en 1 litro de dextrosa al 5% en agua y administrarla por vía IV a través de una aguja calibre 16, a una velocidad de 1 litro/hora. El protocolo de administración es: Día 1: 0,3 mg/kg IV; Día 2: 0,45 mg/kg IV; Día 3: 0,6 mg/kg IV; luego pasar a un esquema de día por medio (3 días por semana [lunes-miércoles-viernes o martes-jueves-sábado]) hasta alcanzar una mejoría de los signos clínicos o la presentación de toxicidad. Si ocurre esto último, se puede saltear una administración, reducir la dosis o alargar el intervalo posológico. La administración puede llevar de 10 a 80 días (Brumbaugh, 1987).

Para infusión intrauterina: 200-250 mg. Hay poca información científica disponible sobre la recomendación de dosis, volumen a infundir, frecuencia, diluyentes, etc. La mayoría de los tratamientos intrauterinos son realizados comúnmente a intervalos diarios o día por medio durante 3 a 7 días (Perkins, 1999).

ILLAMAS:

Para el tratamiento de infecciones fúngicas susceptibles:

a) Un solo informe de caso: la llama recibió 1 mg de dosis de prueba y luego el tratamiento comenzó con 0,3 mg/kg IV en 4 horas seguido por 3 litros de solución de Ringer lactato, con el agregado de 1,5 ml de complejo B y 20 mEq de CIK. Las dosis posteriores fueron aumentando en 10 mg y administradas cada 48 horas, hasta alcanzar 1 mg/kg/48 horas IV durante 6 semanas. El animal toleró bien el tratamiento pero el resultado final no fue exitoso (coccidioidomicosis) (Fowler, 1989).

AVES:

Para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas susceptibles:

a) Para rapaces y psitácidas con aspergilosis: 1,5 mg/kg IV, 3 veces por día durante 3 días, junto o seguido por la administración de flucitosina. También puede ser utilizada por vía intratraqueal a 1 mg/kg diluida en agua estéril 1 a 3 veces por día durante 3 días junto con la flucitosina o nebulizada (1 mg/ml de solución salina) durante 15 minutos 2 veces por día. Puede ser nefrotóxica y causar mielosupresión (Clubb, 1986).

 b) 1,5 mg/kg/12 horas IV durante 3-5 días; aplicación tópica en la tráquea a dosis de 1 mg/kg/12 horas; 0,3-1 mg/ml nebulizada durante 15 minutos 2-4 veces por día (Flammer, 2003a).

REPTILES:

Para el tratamiento de infecciones respiratorias fúngicas susceptibles:

 a) Para la mayoría de las especies: 1 mg/kg diluido en solución salina y administrado por vía intratraqueal 1 vez por día, por 14-28 aplicaciones (Gauvin, 1993).

Controles

Véase también la sección de Efectos adversos.

- NUS y creatinina sérica, día por medio mientras se está aumentando la dosis, y al menos a intervalos semanales durante todo el resto del tratamiento.
- Electrólitos séricos (sodio, potasio y magnesio) a intervalos semanales.
- Función hepática, a intervalos semanales.
- Hemograma, a intervalos semanales.
- Análisis de orina, a intervalos semanales.
- Proteínas totales en plasma, como mínimo a intervalos semanales.
- Peso del animal.

Información al cliente

- Los clientes deben ser informados de la posible seriedad de los efectos tóxicos que pueden presentarse con el tratamiento con anfotericina B.
- El costo asociado con el tratamiento.

Química/Sinónimos

La anfotericina B, un macrólido antifúngico polieno producido por *Streptomyces nodosus*, se presenta como un polvo amarillo anaranjado, inodoro o casi inodoro. Es insoluble en agua y en alcohol anhidro. La anfotericina B es anfotérica y puede formar sales en medios ácidos o básicos. Estas sales son más hidrosolubles pero poseen menos actividad antifúngica que el compuesto madre. Cada miligramo de anfotericina B debe contener no menos de 750 µg de droga anhidra. La anfotericina A puede ser encontrada como un contaminante en una concentración que no debe exceder el 5%. El polvo disponible en el comercio para inyección contiene desoxicolato de sodio como agente solubilizante.

Los nuevos productos con anfotericina B con base lipídica que se encuentran disponibles son menos tóxicos que el desoxicolato convencional. Estos productos incluyen anfotericina B formando complejo con sulfato colesteril (anfotericina B con dispersión coloidal; ABCD; *Amphotec*®), anfotericina B en complejo lipídico (ABLC, *Abelcet*®) y anfotericina B liposomal (ABL, L-AMB; *Ambisome*®).

La anfotericina B también puede ser conocida como: anfotericin, complejo sulfato de colesteril y anfotericina B, complejo lípido-anfotericina B, anfotericina B liposomal, complejo anfotericina B-fosfolípido, complejo anfotericina B-sulfato de colesteril sódico, anfotericina B liposoma; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los frascos con anfotericina B en polvo para inyección deben ser almacenados en la heladera (2-8 °C), protegidos de la luz y de la humedad. La reconstitución del polvo debe ser hecha con agua estéril para inyección (sin preservativos; véanse las instrucciones para la preparación en la sección Formas posológicas.)

Después de la reconstitución, si está protegida de la luz, la solución es estable durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 1 semana si es refrigerada. Después de la dilución con dextrosa al 5% en agua (debe tener un pH >4,3) para uso IV, el fabricante recomienda continuar protegiendo a la solución de la luz durante la administración. Sin embargo, otros estudios han mostrado que la potencia permanece durante mucho tiempo sin verse afectada si la solución es expuesta durante 8-24 horas.

El desoxicolato de anfotericina B es compatible con las siguientes soluciones y drogas: dextrosa al 5% en agua, dextrosa al 5% en agua con cloruro de sodio al 0,2%, heparina sódica, heparina sódica con fosfato sódico de hidrocortisona, fosfato/succinato sódico de hidrocortisona y bicarbonato de sodio.

El desoxicolato de anfotericina B es incompatible con las siguientes soluciones y drogas: solución salina normal, solución de Ringer lactato, dextrosa al 5% en solución salina normal, dextrosa al 5% en solución de Ringer lactato, aminoácidos al 4,25% en dextrosa al 25%, amikacina, cloruro/gluconato de calcio, carbenicilina disódica, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de dopamina, edetato disódico de calcio (Ca EDTA), sulfato de gentamicina, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lidocaína, bitartrato de metaraminol, clorhidrato de metildopato, nitrofurantoína sódica, clorhidrato de oxitetraciclina, penicilina G sódica/potásica, sulfato de polimixina B, cloruro de potasio, mesilato de proclorperacina, sulfato de estreptomicina, clorhidrato de tetraciclina y clorhidrato de verapamilo. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o un farmacéutico hospitalario para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Desoxicolato de anfotericina B, polvo para inyección: frasco de 50 mg; *Amphocin*® (Gensia Sicor); *Fungizone*® *Intravenous* (Apothecon); genéricos (Pharma-Tek); (Rx).

Instrucciones para la reconstitución/administración: empleando una técnica aséptica estricta y aguja de calibre 20 o mayor, inyectar con rapidez 10 ml de agua estéril para inyección (sin agente bacteriostático) directamente en el polvo liofilizado; agitar de inmediato hasta que la solución se torne transparente. El resultado es una solución coloidal de 5 mg/ml. Continuar la dilución (1:50) hasta una concentración de 0,1 mg/ml con dextrosa al 5% en agua (pH >4,2). Durante la administración se puede usar un filtro incorporado a la guía de administración, pero debe tener poros con diámetro mayor de 1 micrón.

Anfotericina B en base lipídica, suspensión para inyección: 100 mg/20 ml (como complejo lípídico) en frascos con 10 y 20 ml con agujas con filtro de 5 micrones: *Abelcet*® (Enzon); (Rx).

Anfotericina B en base lipídica, polvo para inyección: 50 mg/frasco (como colesteril) en frascos con 20 ml; 100 mg (como colesteril) en frascos de 50 ml; *Amphotec*® (Sequus Pharmacenticals); 50 mg (liposomal) en frascos monodosis con filtro de 5 micrones, *AmBisome*® (Fujisawa); (Rx).

La anfotericina B también se comercializa en formulaciones tópicas: Fungizone® (Apothecon); (Rx).

Antiácidos orales - Véase Aluminio, hidróxido de; o Magnesio, hidróxido de

ANTIVENENO (CROTALIDAE) POLIVALENTE (DE ORIGEN EQUINO) ANTIVENENO (CROTALIDAE) **POLIVALENTE IMMUNE-FAB (ORIGEN BOVINO)**

CroFab®

ANTÍDOTO

Nota: la localización de los antivenenos para las especies "raras" y los números de teléfono de expertos en envenenamiento están disponibles en Arizona Poison and Drug Information Center (800-222-1222). The National Animal Poison Control Center (888-426-4435) es otra fuente de actualización en recomendaciones terapéuticas para las mordeduras de víboras.

Consideraciones al recetar

- ▶ Puede causar reacciones de hipersensibilidad.
- ▶ El tratamiento puede ser muy costoso.

Usos/Indicaciones

Los productos derivados del equino están indicados para el tratamiento del envenenamiento por la mordedura de la mayoría de las víboras venenosas (tipo crótalo) en América del Norte y aquellas causadas por varias especies encontradas en América Central y del Sur (serpiente de cascabel). Los productos derivados de los ovinos están indicados para el envenenamiento por las víboras Crotálidas Americanas en las personas pero también han sido usados en los perros. Hay una gran controversia acerca del empleo de estos productos en los animales domésticos. Los riesgos de la administración (por ej., anafilaxia -véase más abajo) pueden superar a los posibles beneficios bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, estos agentes pueden salvar la vida cuando son administrados en la etapa inicial en situaciones seleccionadas. Muchos factores contribuyen con la posibilidad de toxicidad (tamaño y estado de salud de la víctima, sitio/s de la mordedura, número de mordeduras, edad, especie y tamaño de la víbora, etc.).

Farmacología/Acciones

Los antivenenos actúan por medio de la neutralización de los venenos (proteínas complejas) en los pacientes a través de una inmunización pasiva de globulinas obtenidas de caballos inmunizados con el veneno. El antiveneno es muy efectivo para revertir las coagulopatías relacionadas con el veneno, pero la trombocitopenia inducida por el veneno de la víbora de cascabel (Crotalus horridus) puede ser resistente al tratamiento.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debido a que hay riesgo de anafilaxia secundaria a las proteínas de origen equino, algunos recomiendan realizar una prueba de sensibilidad antes de la administración, pero la evaluación de los resultados puede ser difícil y el producto aprobado para uso veterinario no provee una dosis de prueba. Hasta el 50% de los productos aprobados para uso veterinario contienen albúmina y otras proteínas equinas.

Efectos adversos

El efecto adverso más significativo asociado con el uso de productos de origen equino es la anafilaxia secundaria al suero equino; se ha registrado una tasa de incidencia inferior al 2%. Una dilución 1:10 del antiveneno administrada por vía intracutánea a una dosis de 0,02-0,03 ml ha sido sugerida como dosis de prueba para la hipersensibilidad. La formación de pápulas y eritema indica una reacción positiva y por lo general son vistas dentro de los 30 minutos posteriores a la administración. Sin embargo, una respuesta negativa no asegura que la anafilaxia será evitada y, por lo general, la administración intravenosa lenta es suficiente para identificar a los animales que reaccionarán al producto. Una dosis pretratamiento de difenhidramina es recomendada, en la mayoría de los casos, antes de la administración del antiveneno principalmente para sedar al animal y, en teoría, reducir cualquier posible reacción alérgica. Si se detecta cualquier tipo de reacción anafilactoidea (náuseas, prurito, hiperemia en la cara interna del pabellón auricular), detener la infusión, dar una dosis adicional de difenhidramina y restablecer la infusión 5 minutos más tarde a una velocidad más lenta; este procedimiento puede permitir administrar la dosis sin más problemas.

Un caso de un perro que desarrolló la enfermedad del suero asociada con el antiveneno fue documentado posterior al tratamiento utilizando antiveneno para Crotalidae (Berdoulay, Schaer y col., 2005).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La seguridad durante la lactancia no ha sido establecida pero es poco probable que se asocie con mucho riesgo.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo antiveneno, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANALGÉSICOS/SEDANTES. Aunque la reducción del movimiento excesivo y otras medidas de soporte son una parte importante dentro del tratamiento del envenenamiento, las drogas que pueden enmascarar los signos clínicos asociados con el veneno (por ej., analgésicos y sedantes) deben usarse con cautela en un primer momento.
- ANTIHISTAMÍNICOS. Se ha mencionado que los antihistamínicos pueden potenciar el veneno; sin embargo, la documentación de esta interacción no fue encontrada y la difenhidramina es utilizada en forma rutinaria por muchos veterinarios que tratan mordeduras de víboras en perros.
- BETA-BLOQUEANTES. Pueden enmascarar los signos iniciales asociados con la anafilaxia.
- CORTICOSTEROIDES. Estos productos han caído en desuso en el tratamiento del envenenamiento por mordedura de víbora y suelen considerarse contraindicados. Sin embargo, pueden ser útiles para el tratamiento de la anafilaxia.
- HEPARINA. Se ha registrado como no efectivo su uso para combatir a las enzimas símil trombina encontradas en el veneno de los crótalos.

Posologías

Nota: el tratamiento de las mordeduras por víboras implica un manejo importante (fluidoterapia IV agresiva, antibióticos) y el control más allá de la administración del antiveneno. Es muy recomendable consultar referencias especializadas (por ej., Peterson, 2006b) o contactarse con el centro de control de intoxicación animal para obtener pautas más allá de las que se mencionarán a continuación.

■ CANINOS/FELINOS:

Antiveneno para Crotalidae (de origen equino):

- a) Perros/Gatos: la dosis necesaria se calcula en relación con la cantidad de veneno inyectado, la masa corporal del paciente v el sitio de mordedura. La dosis promedio requerida en perros y gatos es de 1-2 frascos de antiveneno. Cuanto más temprano sea administrado el antiveneno, mayor será su efectividad. La mordedura intravascular o aquellas en el torso o la lengua son importantes y requieren la administración rápida y agresiva del antiveneno. Los pacientes más pequeños pueden requerir las dosis más altas (ya que la relación veneno:peso corporal es mayor) y puede ser necesario el uso de muchos frascos. En un primer momento, se administra un frasco diluido en 100-250 ml de una solución cristaloidea y se comienza la infusión IV a velocidad lenta (si no hay problemas se puede aumentar la velocidad de infusión y se administra el volumen en unos 30 minutos). En los pacientes más pequeños, ajustar el volumen de infusión para evitar la sobrecarga de líquidos (Peterson, 2006b).
- b) Perros: administrar 1-5 frascos rehidratados (10-50 ml) IV, dependiendo de la gravedad de los síntomas, el tiempo transcurrido desde la mordedura, el tamaño de la víbora, el tamaño del paciente (cuanto más pequeña es la víctima, más grande es la dosis). Se pueden dar dosis adicionales cada 2 horas, según sea necesario. Si no se lo puede administrar por vía IV, aplicarlo IM lo más cerca posible del sitio de mordedura. Se realiza el tratamiento de soporte (por ej., glucocorticoides, antibióticos, fluidoterapia, productos sanguíneos y profilaxis antitetánica) según sea necesario. (Prospecto del envase; *Antivenin®* Fort Dodge).

EQUINOS:

a) Antiveneno para Crotalidae: emplear sólo si es necesario para tratar efectos sistémicos; de otra forma, evitar su uso. Administrar 1-2 frascos, IV lento, diluido en 250-500 ml de solución salina o de Ringer lactato. Administrar antihistamínicos; los corticosteroides están contraindicados (Bailey y Garland, 1992).

Controles

- Signos asociados con una respuesta alérgica a los antivenenos (anafilaxia, reacción anafilactoidea, enfermedad del suero).
- Hemograma con recuento plaquetario, parámetros de la coagulación.
- Perfil bioquímico; estado de hidratación.
- Electrocardiograma.

Información al cliente

■ Se debe advertir a los clientes sobre la posibilidad de anafilaxia así como también los gastos asociados con el tratamiento, el control y la hospitalización.

Química

Los antivenenos son concentrados de globulinas séricas obtenidos a partir de caballos inmunizados con los venenos de varios tipos de víboras. Se presentan como productos liofilizados y refinados con un diluyente apto. Hasta un 50% de las proteínas contenidas en los productos veterinarios pueden tener proteínas específicas de equinos.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

No guardar el producto por encima de los 37 °C; evitar el congelamiento y el excesivo calor. Reconstituir el frasco con el diluyente provisto; mover (haciendo círculos) el frasco con suavidad (puede requerir varios minutos; no agitar). El calentar el frasco a temperatura corporal puede acelerar la reconstitución. Una vez reconstituido, el contenido del frasco se agrega a una solución cristaloidea (las recomendadas con frecuencia son dextrosa al 5% en agua, solución salina normal). Dependiendo del tamaño del perro se ha sugerido la administración por infusión de un frasco en 100-250 ml (Peterson, 2006b).

El prospecto del envase en los productos aprobados para uso veterinario menciona que después de la rehidratación, el frasco debe ser usado de inmediato. Una referencia (Anon, 2007a) menciona que el producto de origen equino aprobado para uso en medicina humana puede emplearse dentro de las 4 horas de su reconstitución si es mantenido bajo refrigeración, pero otra fuente (Anon, 2007b) dice que puedeemplearse dentro de un lapso de 48 horas posterior a la reconstitución y dentro de las 12 horas después de una mayor dilución en los líquidos para administración IV.

El producto polivalente ovino debe ser almacenado en la heladera y usado dentro de las 4 horas de haber sido reconstituido.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Antiveneno (Crotalidae) polivalente de origen equino en frasco monodosis liofilizado, con 10 ml de diluyente. *Antivenin*® (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Antiveneno (Crotalidae) polivalente, en polvo para inyección (liofilizado): junto con un frasco de 1 ml de suero equino (de prueba) y 10 ml de agua bacteriostática para inyección USP; *Antivenin* (*Crotalidae*) *Polyvalent*® (Wyeth); (Rx).

Antiveneno (Crotalidae) polivalente immune (de origen ovino), polvo para inyección (liofilizado): 1 g de proteína total para una dosis; *CroFab*® (Altana); (Rx).

ANTIVENENO (LATRODECTUS MACTANS) PARA ARAÑA VIUDA NEGRA

ANTÍDOTO

Nota: la localización de los antivenenos para las especies "raras" y los números de teléfono de expertos en envenenamiento están disponibles en Arizona Poison and Drug Information Center (800-222-1222). The National Animal Poison Control Center (888-426-4435) es otra fuente de actualización en recomendaciones terapéuticas.

Consideraciones al recetar

- ▶ Puede causar reacciones de hipersensibilidad.
- ▶ Puede ser difícil su obtención por parte de los veterinarios.

Usos/Indicaciones

El antiveneno para la araña viuda negra es utilizado para el tratamiento del envenenamiento causado por la picadura de esta araña. Los gatos, los camellos y los caballos son considerados animales con extrema sensibilidad hacia el veneno. Los principales signos tóxicos se deben a los efectos de las neurotóxinas.

Farmacología/Acciones

El antiveneno actúa neutralizando al veneno (proteínas complejas) en pacientes a través de la inmunización pasiva por globulinas obtenidas de caballos inmunizados con el veneno. En las personas, los síntomas comienzan a ceder en 1-2 horas luego de la administración.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debido al riesgo de desarrollar anafilaxia secundaria al suero equino, muchos recomiendan la realización de una prueba de sensibilidad antes de la administración.

Efectos adversos

El efecto adverso más importante con el uso de productos de origen equino es el desarrollo de anafilaxia secundaria al suero equino, debido al origen del producto; se ha documentado una tasa de incidencia inferior al 2%. Se ha sugerido la administración de una dilución 1:10 del antiveneno por vía intracutánea a una dosis de 0,02-0,03 ml como dosis de prueba para la hipersensibilidad. La formación de pápulas y eritema indica una respuesta positiva y, en general, son reacciones vistas dentro de los 30 minutos posteriores a la administración. No obstante, una respuesta negativa no asegura que se evitará la anafilaxia y una administración IV lenta suele ser suficiente para identificar a los animales que evidenciarán reacción al producto. Se recomienda, en la mayoría de los casos, administrar una dosis de difenhidramina antes del antiveneno, principalmente para sedar al animal y, en teoría, para reducir cualquier posible reacción alérgica. Si se detecta una reacción anafilactoidela (náuseas, prurito, hiperemia en la cara interna del pabellón auricular), detener la infusión, administrar una dosis adicional de difenhidramina y recomenzar la infusión 5 minutos más tarde y a una velocidad más lenta, lo que puede permitir administrar la dosis correspondiente sin más problemas.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo antiveneno para la araña viuda negra, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ BETA-BLOQUEANTES. Pueden enmascarar los signos iniciales asociados con la anafilaxia.

Posologías

■ CANINOS/FELINOS:

- a) Después de la reconstitución del antiveneno, agregarlo a 100 ml de solución salina normal y administrarlo por infusión IV lenta (en 30 minutos). El tratamiento previo con 2-4 mg/kg de difenhidramina SC puede ayudar a tranquilizar al paciente y, posiblemente, protegerlo contra reacciones alérgicas resultantes del antiveneno. Controlar la cara interna del pabellón auricular durante la infusión en busca de signos de anafilaxia (hiperemia). Si ocurre hiperemia, suspender la infusión y dar una segunda dosis de difenhidramina. Si la reacción alérgica cede, se puede recomenzar la infusión a una velocidad más lenta; si los signos recurren, detener la infusión y buscar una consulta sobre el caso. Tener cuidado con la administración de los líquidos IV, ya que el envenenamiento puede causar una importante hipertensión. Las benzodiacepinas pueden aliviar el temblor muscular (Peterson y McNalley, 2006).
- b) Disolver el contenido de un frasco y agregar 100-200 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% tibia e infundir en un lapso de 2-6 horas. Administrar difenhidramina 0,5-1 mg/kg previo a la infusión (Atkins, 2006a).

Información al cliente

■ Los clientes deben saber acerca de la posibilidad de anafilaxia y de los costos asociados con el tratamiento, el control y la hospitalización.

- Signos asociados con una respuesta alérgica al antiveneno (anafilaxia, reacciones anafilactoideas, enfermedad del suero).
- Frecuencia respiratoria/cardíaca.
- Presión sanguínea.
- Química sanguínea (la glucemia es obligatoria).
- Hemograma completo.
- Volumen de micción; análisis de orina.

Ouímica

Este producto es un concentrado de globulinas séricas obtenidas de caballos inmunizados con el veneno de la araña viuda negra. Es provisto como un producto liofilizado refinado con un diluyente apto.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto debe ser almacenado en la heladera (2-8 °C). Es reconstituido por el agregado de 2,5 ml del diluyente provisto; agitar el frasco hasta disolver por completo el contenido. No congelar el producto reconstituido. Para su uso IV, diluirlo aun más en 10-100 ml de solución salina normal para inyección.

Formas posológicas/Estados de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Antiveneno (*Latrodectus mactans*), en polvo para inyección: 6000 U de antiveneno por cada frasco, con un frasco con 2,5 ml de diluyente para inyección y un frasco con 1 ml de suero equino normal (dilución 1:10) para una prueba de sensibilidad; *Antivenin* (*Lactrodectus mactans*) (Merck); (Rx).

Nota: se ha mencionado que los veterinarios pueden tener dificultades para conseguir este producto directamente desde el laboratorio elaborador. Las fuentes alternativas incluyen la obtención del producto en una farmacia hospitalaria local o a través de un médico que adquirió el producto para su práctica.

ANTIVENENO (MICRURUS FULVIAS) PARA LA VÍBORA DE CORAL DEL ESTE Y DE TEXAS

ANTÍDOTO

Nota: la localización de los antivenenos para las especies "raras" y los números de teléfono de expertos en envenenamiento están disponibles en Arizona Poison and Drug Information Center (800-222-1222). The National Animal Poison Control Center (888-426-4435) es otra fuente de actualización en recomendaciones terapéuticas para las mordeduras de víboras.

Consideraciones el recetar

- ▶ Puede causar reacciones de hipersensibilidad.
- ▶ El tratamiento puede ser muy costoso.

Usos/Indicaciones

Este producto está indicado para el tratamiento del envenenamiento por mordedura de víboras de coral del Este (*micrurus fulvius fulvius fulvius*) y de Texas (*Micrurus fulvius tenere*). No neutraliza al veneno de la víbora de coral de Sonora y de Arizona (*Micrurus euryxanthus*) o de la víbora de coral gigante del Brasil (*Micrurus frontalis*). El envenenamiento por mordedura de la víbora de coral es bastante poco frecuente en los Estados Unidos y, aproximadamente, el 60% de estas mordeduras no produce envenenamiento. A diferencia de la mordedura por la víbora de cascabel, el veneno de la víbora de coral causa neurotoxicidad y la presentación de signos clínicos puede verse demorada. Se ha recomendado que los animales sospechosos de envenenamiento por víbora de coral sean hospitalizados para mantener bajo estricta observación durante 24-48 horas posterior a la mordedura.

Farmacología/Acciones

Los antivenenos actúan neutralizando a los venenos (proteínas complejas) en el paciente a través de una inmunización pasiva por globulinas obtenidas desde caballos inmunizados con el veneno. Cada frasco de antiveneno neutralizará alrededor de 2 mg de veneno de *M. fulvius fulvius*.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El antiveneno para víbora de coral no neutralizará al veneno de la víbora de coral de Sonora o de la de Arizona (*M. euryxanthus*). Debido a que hay un riesgo de que se produzca anafilaxia secundaria al suero del caballo, muchos recomiendan pruebas de sensibilidad antes de la administración.

Efectos adversos

El efecto adverso más significativo asociado con el uso de estos productos es la anafilaxia secundaria al suero equino, debido al origen de este producto. Se ha descrito una tasa de incidencia inferior al 2%. Una dilución 1:10 de antiveneno dada por vía intracutánea a una dosis de 0,02-0,03 ml puede ser útil como prueba de hipersensibilidad. La formación de pápulas y eritema indica una reacción positiva y se observa, por lo general, dentro de los 30 minutos posteriores a la administración. Sin embargo, una respuesta negativa no asegura que la anafilaxia no ocurra. A menudo se recomienda la administración pretratamiento de una dosis de difenhidramina antes de administrar el antiveneno. Si se detecta una reacción anafilactoidea, detener la infusión, dar una dosis adicional de difenhidramina y recomenzar la infusión 5 minutos más tarde a una velocidad más lenta permitiendo, de esta forma, suministrar la dosis sin más problemas.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo antiveneno, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANALGÉSICOS/SEDANTES. Aunque la reducción del movimiento excesivo y otras medidas de soporte son una parte importante del tratamiento por envenenamiento, las drogas que pueden enmascarar los signos clínicos asociados con el veneno (por ej., analgésicos y sedantes) deben ser usadas con cautela en un primer momento.
- ANTIHISTAMÍNICOS. Se ha mencionado que los antihistamínicos pueden potenciar el veneno; sin embargo, no se encontró documentación de esta interacción y la difenhidramina es utilizada como rutina por muchos veterinarios en el tratamiento de las mordeduras de víboras en perros.
- BETA-BLOQUEANTES. Pueden enmascarar los signos iniciales asociados con la anafilaxia.
- **CORTICOSTEROIDES.** Estos agentes han caído en desuso para el tratamiento del envenenamiento por mordedura de víboras y, por lo general, se los considera contraindicados. No obstante, pueden ser útiles para el tratamiento de la anafilaxia.

Posologías

Nota: las mordeduras de la víbora de coral involucran un tratamiento y un control importantes más allá de la administración del antiveneno. Es muy recomendable consultar referencias especializadas (por ej., Peterson, 2006a) o contactar con el centro de control de envenenamiento animal para obtener pautas más allá de las enumeradas a continuación.

■ CANINOS/FELINOS:

a) Perros: después de una dosis de prueba por hipersensibilidad, administrar 1-2 frascos en un primer momento y repetir en 4-6 horas si es necesario. Es mejor comenzar el tratamiento dentro del lapso de 4 horas posterior al envenenamiento. Los cuidados de soporte incluyen antibióticos de amplio espectro, fluidoterapia y ventilación mecánica (si es necesario). No se recomienda el uso de corticosteroides (Marks, Mannella y col., 1990).

Antiveneno para víbora de coral (no la variedad Sonora ni Arizona):

a) Perros/Gatos: la dosis necesaria se calcula en relación con la cantidad de veneno inyectado y la masa corporal del paciente. La dosis promedio requerida para perros y gatos es 1-2 frascos de antiveneno. Cuanto antes se administre el antiveneno más efectivo será. Los pacientes más pequeños pueden requerir una dosis más alta, ya que la relación cantidad de veneno/peso corporal es más elevada y pueden ser necesarios múltiples frascos. En un primer momento administrar un frasco, diluyendo su contenido en 100-250 ml de una solución cristaloidea y administrar, al principio, por infusión IV lenta. En los pacientes más pequeños, ajustar el volumen de infusión para evitar la sobrecarga de líquidos. Administrar frascos adicionales según lo indique la progresión del síndrome (Peterson, 2006b).

EQUINOS:

Antiveneno para víbora de coral:

a) Usar sólo si es necesario para el tratamiento de los efectos sistémicos; de otra forma, evitarlos. Administrar 1-2 frascos por vía IV lenta diluidos en 250-500 ml de solución salina o de Ringer lactato. Suministrar antihistamínicos; los corticosteroides están contraindicados. Puede usarse junto con el antiveneno para Crotalidae (Bailey y Garland, 1992).

Controles

- Signos asociados con una respuesta alérgica al antiveneno (anafilaxia, reacciones anafilactoideas, enfermedad del suero).
- Controles cardiorespiratorios: puede ser necesaria la ventilación mecánica.
- Oximetría de pulso.

Información al cliente

■ Los clientes deben conocer la posibilidad de desarrollo de anafilaxia y el costo asociado con el tratamiento, el control y la hospitalización.

Química

Estos productos son concentrados de globulinas séricas obtenidos de caballos inmunizados con venenos de varios tipos de víboras. Se presentan como liofilizados refinados junto con un diluyente apto.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto debe ser guardado en la heladera. Evitar el congelamiento y el calor excesivo. Hacer la reconstitución con 10 ml del diluyente proporcionado. Se puede agitar suavemente para acelerar la disolución del polvo liofilizado. Los frascos reconstituidos deben ser utilizados dentro de las 48 horas (mantener en la heladera) y dentro de las 12 horas una vez agregados a la solución para infusión IV.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Antiveneno (Micrurus fulvius), polvo para inyección liofilizado en frascos monodosis con un frasco con diluyente (10 ml de agua para inyección); Antivenin (Micrurus fulvius) (Ayerst); (Rx). Nota: el fabricante ha suspendido la elaboración de este producto pero tiene suficiente cantidad de antiveneno como para satisfacer la demanda durante varios años.

APOMORFINA, CLORHIDRATO DE

Apokyn®

EMÉTICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Emético central de acción rápida usado en perros y algunas veces en gatos.
- ▶ Contraindicado en algunas especies (por ej., roedores, conejos) y cuando los vómitos pueden ser perjudiciales (por ej., coma inminente, aspiración).
- Puede causar vómitos prolongados; la naloxona revierte los efectos sobre el SNC o la depresión cardiorespiratoria, pero no el vómito.
- La disponibilidad y los costos pueden ser factores a considerar.

Usos/Indicaciones

La apomorfina es usada principalmente en perros y es considerada por muchos veterinarios el emético de elección en esta especie. Algunas veces se utiliza en los gatos, pero su empleo en esta especie es algo controvertido.

Farmacología/Acciones

La apomorfina estimula los receptores para dopamina en la zona gatillo quimiorreceptora induciendo, de esta manera, el vómito. Puede causar tanto depresión como estimulación central, pero tiende a causar más efectos estimuladores. Los centros medulares pueden ser deprimidos con la resultante depresión respiratoria.

Farmacocinética

La apomorfina es absorbida lentamente después de la administración oral y tiene una eficacia impredecible cuando se la suministra por esta vía; por lo tanto, suele aplicarse por vía parenteral o tópica (en el ojo). Cuando se administra en los perros por vía IV, la emesis ocurre con mucha rapidez; después del uso IM, el vómito se produce dentro de los 5 minutos en la mayoría de los casos, pero puede ser una respuesta más prolongada. La administración tópica en el saco conjuntival suele ser efectiva pero menos que la vía IM o IV.

La mayor parte de la apomorfina es conjugada en el hígado y luego excretada por orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los eméticos son importantes en el tratamiento de las toxinas ingeridas por vía oral, pero no se deben usar sin criterio. No deben ser utilizados en roedores o conejos, debido a que ellos no tienen capacidad para vomitar y sus paredes gástricas no son lo suficientemente fuertes como para tolerar el acto del vómito. Los eméticos están también contraindicados en aquellos pacientes que están hipóxicos, disneicos o en shock, con falta de los reflejos faríngeos normales, convulsivantes, comatosos, con grave depresión del SNC o cuando la función de éste se está deteriorando o en pacientes con extrema debilidad física. Tampoco se deben emplear en casos con vómitos repetidos con anterioridad. Debido al riesgo de daño esofágico o gástrico adicional, los eméticos están contraindicados en pacientes que han ingerido ácidos o álcalis fuertes o cualquier otro tipo de agente irritante. Debido a la posibilidad de aspiración, los eméticos suelen estar contraindicados después de la ingestión de derivados del petróleo pero pueden ser empleados cuando los riesgos de toxicidad de los compuestos son mayores que los de aspiración. El uso de los eméticos después de la ingestión de estricnina u otros estimulantes del SNC puede precipitar convulsiones.

Por lo general, los eméticos no remueven más del 80% del material presente en el estómago (por lo general un 40-60%) y la inducción exitosa del vómito no es una señal para terminar con los controles apropiados ni el tratamiento. Además de las contraindicaciones ya mencionadas en forma general, la apomorfina no debe ser usada en casos de intoxicación oral por opiáceos u otros depresores del SNC (por ej., barbitúricos) o en pacientes con hipersensibilidad a la morfina.

El uso de apomorfina en los gatos es controvertido y muchos veterinarios mencionan que no debe ser empleada en esta especie ya que es mucho menos efectiva que la xilacina o el jarabe de ipecacuana y, posiblemente, es menos segura.

Si el vómito no ocurre dentro del tiempo esperado después de la administración de apomorfina, la indicación de otra dosis tiene pocas probabilidades de inducir el vómito y puede causar signos clínicos de toxicidad.

Efectos adversos

A la dosis usual, el principal efecto adverso que puede observarse con la apomorfina es el vómito prolongado. La presentación de este efecto después de la administración oftálmica puede tratarse lavando el saco conjuntival con solución salina estéril o solución de enjuague ocular. La excitación, inquietud, depresión del SNC o respiratoria sólo suelen estar asociados con la sobredosis de la droga. Existen informes anecdóticos sobre el desarrollo de úlceras corneales después de la administración conjuntival.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad reproductiva de esta droga no ha sido establecida; considerar los riesgos frente a los posibles beneficios.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las dosis excesivas de apomorfina pueden producir una depresión respiratoria y/o cardíaca, estimulación (excitación/convulsiones) o depresión del SNC y vómitos prolongados. La naloxona puede revertir los efectos sobre el SNC y el centro respiratorio producidos por la droga pero no se debe esperar que detengan el vómito. Se ha sugerido el uso de atropina para tratar el desarrollo de bradicardias graves.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo apomorfina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS ANTIDOPAMINÉRGICAS. (por ej., fenotiacinas.) Pueden negar los efectos eméticos de la apomorfina.
- OPIÁCEOS U OTROS DEPRESORES RESPIRATORIOS O DEL SNC. (por ej., barbitúricos)Puede ocurrir una depresión aditiva sobre el SNC o los centros respiratorios cuando se utiliza la apomorfina junto con estos agentes.

Posologías

CANINOS:

Para la inducción del vómito:

- a) 0,03 mg/kg IV o 0,04 mg/kg IM (la vía IV es la preferida); como alternativa se puede aplastar la porción de la tableta en una jeringa, disolverla con unas pocas gotas de agua y administrarla en forma tópica sobre el saco conjuntival. Una vez que se produce suficiente vómito, enjuagar el saco conjuntival para eliminar la apomorfina que aún no fue absorbida (Beasley y Dorman, 1990).
- b) 0,04 mg/kg IV o 0,08 mg/kg IM o SC (Bailey, 1989; Riviere, 1985; Mount, 1989).
- c) 0,04 mg/kg IV, 0,07 mg/kg IM, o 0,25 mg/kg en el saco conjuntival (Jenkins, 1988).

FELINOS:

Nota: el uso de apomorfina en los gatos es controvertido y muchos recomiendan no usar esta droga en esta especie.

 a) Para la inducción del vómito: 0,04 mg/kg IV o 0,08 mg/kg IM o SC (Bailey, 1989; Reid y Oehme, 1989).

Controles

- Se deben controlar el SNC y los aparatos respiratorio y cardíaco.
- Hay que cuantificar los vómitos, examinar el contenido y guardarlo para un posible posterior análisis.

Información al cliente

■ Este agente debe ser utilizado sólo bajo supervisión profesional.

Química/Sinónimos

La apomorfina, un emético de acción central, se presenta como un polvo blanco o pequeños cristales blanco-grisáceos o blancos y es apenas soluble en agua o alcohol.

El clorhidrato de apomorfina también puede ser conocido como: apomorphini hydrochloridium, APO-go®, APO-go Pen®, Apofin®, Apokinon®, Apokyn®, Apomine®, Britaject®, Ixense®, Taluvian® o Uprima®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de apomorfina soluble deben ser guardadas en recipientes bien cerrados a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegidas de la luz.

Ante la exposición a la luz y al aire, la apomorfina se oscurece gradualmente. Las tabletas o las soluciones coloreadas (verde a turquesa) no deben ser utilizadas. Las soluciones de apomorfina son más estables en soluciones ácidas que en las alcalinas. Una solución de apomorfina al 0,3% tiene un pH de alrededor de 3-4.

Las soluciones de apomorfina pueden ser hechas a partir de la solubilización de tabletas en un mínimo de 1-2 ml de agua estéril o en cloruro de sodio al 0,9%, ambos para inyección. Después de

ser esterilizada por filtración, la solución es estable durante 2 días si se la protege de la luz y el aire y se la guarda en la heladera. No usar soluciones que están coloreadas o forman precipitados después de haber sido filtradas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Las formulaciones farmacéuticas de apomorfina en ocasiones son difíciles de conseguir y pueden ser preparados en las farmacias para recetas magistrales. Un producto preparado comercialmente (tabletas de 6 mg) que puede estar disponible es elaborado por JK Levi Co. Algunos distribuidores veterinarios (por ej., MWI) presentan este producto en existencia.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 1. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clorhidrato de apomorfina, para inyección: 10 mg/ml en ampollas con 2 ml y cápsulas de 3 ml; Apokyn® (Mylan Bertek); (Rx).

APRAMICINA, SULFATO DE

Apralan®

ANTIBIÓTICO AMINOGLUCÓSIDO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico aminociclitol administrado por vía oral para la bacilosis porcina por E. coli (algunas veces usada en terneros -no aprobado).
- ▶ El producto no está disponible en los EE.UU.
- ▶ Puede ser parcialmente absorbido en los neonatos; posiblemente sea nefrotóxico y ototóxico si es absorbido por vía sistémica.

Usos/Indicaciones

La apramicina no está más disponible en el comercio en los EE.UU. pero se usa en algunos países para el tratamiento de la enteritis bacteriana, la colibacilosis, la salmonelosis, etc., en cerdos, terneros y aves de corral.

Farmacología/Acciones

La apramicina es un aminoglucósido que tiene acción bactericida contra muchas bacterias gramnegativas (E. coli, Pseudomonas, Salmonella, Klebsiella, Proteus, Pasteurella, Treponema hyodysenteriae, Bordetella bronchiseptica), Staphylococcus y Mycoplasma. Impide la síntesis proteica en las bacterias susceptibles, presumiblemente por la unión con la subunidad ribosomal 30S.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la apramicina es parcialmente absorbida, en particular en los neonatos. La absorción se relaciona con la dosis y disminuye sustancialmente con la edad del animal. La droga absorbida es eliminada a través de los riñones sin sufrir cambios.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No usar en casos conocidos de hipersensibilidad a la apramicina. La droga parece tener un amplio margen de seguridad cuando es utilizada por vía oral y es confiable usarla en porcinos reproductores. La apramicina está contraindicada en gatos y en pacientes con miastenia gravis.

Efectos adversos

Cuando se usa en la forma aprobada, el laboratorio no menciona ningún efecto adverso. Si se absorben cantidades sustanciales de la droga, la ototoxicidad y la nefrotoxicidad son diferentes posibilidades.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio

No se observó ninguna. Pueden tener interacciones similares a la neomicina; véase la monografía de dicha droga para obtener mayor información.

Posologías

■ PORCINOS:

Para la enteritis bacteriana causada por microorganismos susceptibles:

- a) Los cerdos tratados deben consumir suficiente agua para recibir 12,5 mg/kg/día durante 7 días. Agregar al agua de bebida a razón de 375 mg/3,8 L. Una vez agregado al agua, revolver y dejar reposar durante 15 minutos para luego volver a agitar (instrucciones en el prospecto: Apralan® Soluble Powder - SKB).
- b) 20-40 mg/kg/día, oral, en el agua de bebida (Huber, 1988a).
- c) Administrar en el agua de bebida. Agregar una medida pequeña (4,4 ml) en un sachet de polvo soluble por cada 20 L de agua de bebida (información en el prospecto; Apralan Soluble Powder® - Elanco UK).

BOVINOS.

- a) Para la enteritis bacteriana causada por microorganismos susceptibles: 20-40 mg/kg/día, oral, en el agua de bebida (Huber, 1988a).
- b) En terneros, para el tratamiento de la colibacilosis o la salmonelosis: 1-2 sachet administrados en el agua de bebida, la leche o el sustituto lácteo, para prover 20-40 mg/kg/día de apramicina acorde a la gravedad de la enfermedad. Continuar el tratamiento durante 5 días (información en el prospecto; Apralan Soluble Powder® - Elanco, UK).

AVES DE CORRAL:

a) Para la enteritis bacteriana causada por microorganismos susceptibles: administrar en el agua de bebida y proveer 250-500 mg de apramicina por litro durante 5 días. Esto puede ser alcanzado agregando 50 g de apramicina por cada 100-200 litros de agua (información en el prospecto; Apralan Soluble Powder® - Elanco UK).

Controles

■ Eficacia clínica.

Química/Sinónimos

La apramicina es un antibiótico aminociclitol producido por Streptomyces tenebrarius; es soluble en agua.

La apramicina también puede ser conocida como: nebramicina factor 2, nebramicina II, apramycine, AIDS166733, Apralan® o Abylan®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La apramicina en polvo debe ser almacenada en un lugar frío y seco, dentro de un recipiente bien cerrado, protegido de la humedad. Guardarlo a temperatura ambiente (inferior a 25 °C). Si se expone al óxido, la droga puede ser inactivada. Los fabricantes recomiendan preparar el agua a diario. La vida del polvo almacenado es de 24 meses.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno en la actualidad en los EE.UU. Un producto para cerdos: sulfato de apramicina, polvo soluble: frasco con 37,5 y 48 g (droga base); *Apralan*® (Elanco); (venta libre), fue comercializado anteriormente en los EE.UU. y está aún disponible en varios países. En el Reino Unido: apramicina, polvo soluble: sachet con 1 g y 50 g (como droga activa) en 220 ml; *Apralan Soluble Powder*® (Elanco); (POM-V). En ese país, cuando es usado según prescripción aprobada, el tiempo de retiro previo a la faena en cerdos es de 14 días, en terneros es de 28 días, en aves de corral es de 7 días. No usar en gallinas ponedoras en las que los huevos serán para consumo humano.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

ASA - Véase Aspirina

ASPARAGINASA

L-asparaginasa, Elspar®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico útil en el tratamiento de las enfermedades linfoideas malignas en perros/gatos.
- Dos efectos adversos primarios: hipersensibilidad y efectos sobre la síntesis de proteínas (por lo general manifestada por efectos gastrointestinales, pancreatitis hemorrágica, hepatotoxicidad o coagulopatías); la mielosupresión es bastante menos frecuente.

Usos/Indicaciones

La asparaginasa ha sido útil, en combinación con otros agentes, para el tratamiento de las enfermedades linfoideas malignas. La droga es más beneficionsa en la inducción de remisión de la enfermedad pero, en ocasiones, se la utiliza para el mantenimiento o en protocolos de rescate.

El uso de asparaginasa como parte del tratamiento inicial del protocolo contra el linfosarcoma es, en estos momentos, algo controvertido, ya que un estudio (MacDonald, Thamm y col., 2005) en perros demostró una diferencia no estadística en la tasa de respuesta, la tasa de remisión o sobrevida, la duración de la remisión o la sobrevida o la prevalencia de la toxicidad y demora en el tratamiento en perros tratados con asparaginasa y sin ella como parte de un protocolo CHOP estándar.

Farmacología/Acciones

Algunas células malignas no son capaces de sintetizar asparagina y dependen de la asparagina exógena para la síntesis de ADN y de proteínas. La asparaginasa cataliza la asparagina en amoníaco y ácido aspártico. La actividad antineoplásica de la asparaginasa es mayor durante la fase celular posmitótica (G_1). A pesar de que las células normales son capaces de sintetizar la asparagina intracelu-

larmente, algunas de ellas tienen una alta tasa de síntesis de proteína que requiere cierto aporte de asparagina exógena y pueden verse afectadas adversamente por la asparaginasa.

La resistencia a la asparaginasa puede desarrollarse con rapidez pero, aparentemente, no hay resistencia cruzada entre la asparaginasa y otros agentes antineoplásicos.

La asparaginasa posee actividad antiviral pero su toxicidad no permite que sea clínicamente útil al respecto.

Farmacocinética

La asparaginasa no es absorbida a través del tracto gastrointestinal y debe ser administrada por vía IV o IM. Después de la inyección IM, los niveles séricos de asparaginasa son aproximadamente la mitad de los alcanzados cuando se administra por vía IV. Debido a su alto peso molecular, la asparaginasa no difunde con facilidad a través de los capilares y alrededor del 80% de la droga permanece dentro del espacio vascular.

En las personas después de la administración IV, los niveles séricos de asparagina caen casi de inmediato a cero y permanecen de esa forma tanto tiempo mientras se mantenga el tratamiento. Una vez que la terapia es suspendida, los niveles séricos de asparagina no se recuperan durante al menos 23 días.

El destino metabólico de la asparaginasa es desconocido. En las personas, la vida media plasmática es muy variable y oscila entre 8 y 30 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La asparaginasa está contraindicada en pacientes que han exhibido anafilaxia hacia la droga o en aquellos con pancreatitis actual o previa. La asparaginasa debe ser usada con cautela en pacientes con la preexistencia de enfermedades hepáticas, renales, hematológicas y gastrointestinales o con disfunción del SNC.

No se requieren precauciones especiales en el manejo de la asparaginasa, pero ante cualquier contacto cutáneo inadvertido es necesario hacer un lavado ya que la droga puede ser un irritante por contacto.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la asparaginasa son clasificados en dos categorías principales: reacciones de hipersensibilidad y efectos sobre la síntesis proteica. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar con signos clínicos que incluyen vómitos, diarrea, urticaria, prurito, disnea, inquietud, hipotensión y colapso. La probabilidad de que ocurra una reacción de hipersensibilidad aumenta con las dosis subsecuentes o la administración IV. Algunos veterinarios recomiendan administrar una dosis de prueba antes de la dosis completa, para evaluar la presentación de hipersensibilidad local. La mayoría de los oncólogos recomiendan en la actualidad la administración de antihistamínicos (por ej., difenhidramina, 2 mg/kg en los perros y 1 mg/kg en los gatos, SC, 30 minutos antes de la aplicación) antes de usar la droga. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se ha sugerido la administración de difenhidramina (0,2-0,5 mg/kg IV lenta), fosfato sódico de dexametasona (1-2 mg/kg, IV), líquidos IV y, si es grave, epinefrina (0,1-0,3 ml de una solución 1:1000 IV) (O'Keefe y Harris, 1990).

La otra amplia categoría de toxicidad se asocia con los efectos de la asparaginasa sobre la síntesis proteica. Se pueden observar pancreatitis hemorrágica u otros trastornos gastrointestinales, hepatotoxicidad y defectos en la coagulación. Grandes dosis pueden estar asociadas con hiperglucemia secundaria a la alteración de la síntesis de insulina. La mielosupresión es una consecuencia poco frecuente del tratamiento con asparaginasa pero se ha descrito la presentación de leucopenia.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se ha encontrado poca información acerca de la sobredosificación con este agente. Sería de esperar que se presente toxicidad secundaria a la síntesis proteica. En los perros se ha documentado que la máxima dosis tolerada de asparaginasa es 10.000 UI/kg y la dosis letal es 50.000 UI/kg.

Se recomienda el tratamiento de soporte si se produce una sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo asparaginasa, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- METOTREXATO. La asparaginasa puede reducir la efectividad del metotrexato contra las células tumorales hasta que los niveles séricos de asparagina se normalicen.
- PREDNISONA. Su uso junto con la asparaginasa puede aumentar el riesgo de hiperglucemia; en las personas, la asparaginasa suele ser administrada después que la prednisona.
- VINCRISTINA. En las personas, el aumento de la toxicidad (neuropatía e interrupción de la eritropoyesis) puede ocurrir cuando la asparaginasa (dada por vía IV) es administrada junto con la vincristina o antes de ella. La mielosupresión se presenta en muy pocos perros tratados con vincristina/asparaginasa; algunos oncólogos veterinarios separan la administración de cada droga unos pocos días hasta una semana, pero otros no sienten que esto sea útil.

Consideraciones de laboratorio

- AMONÍACO Y NITRÓGENO UREICO SÉRICO. Los niveles de estos compuestos pueden estar aumentados por la acción de la droga.
- GLOBULINA LIGADORA DE LATIROXINA. La asparaginasa puede causar una disminución rápida (dentro de los 2 días) y profunda de la globulina ligadora de la tiroxina circulante, lo que puede alterar la interpretación de los estudios de función tiroidea; los valores pueden retornar a la normalidad después de 4 semanas.

Posologías

Para más información, dirigirse a los protocolos encontrados en el apéndice u otros protocolos/posologías de numerosas referencias, incluyendo: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th ed (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd ed (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th ed (Ettinger y Feldman, 2005) y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd ed (Tilley y Smith, 2004).

Nota: muchos oncólogos recomiendan la administración de un antihistamínico (como la difenhidramina 2 mg/kg en perros y 1 mg/kg en gatos SC 30 minutos), antes de la administración del agente.

CANINOS:

Para enfermedades linfoideas malignas (por lo general en combinación con otras drogas; rara vez se utiliza sola):

- a) Como tratamiento para inducción (como parte de un protocolo): 10.000 UI/m2 SC o IM (Kitchell y Dhaliwal, 2000).
- Para la evaluación de hipercalcemia de etiología indeterminada para descartar un linfoma oculto:
- a) Tratar previamente con un antihistamínico y luego aplicar la asparaginasa 20.000 UI/m2 IV. Medir la calcemia previo al tratamiento y cada 12 horas después de la administración durante un período de hasta 72 horas. Una disminución en el nivel sérico de calcio, por lo general dentro del rango normal, es muy sugerente de linfoma oculto (Nelson, 2002a).

Para recaídas o linfoma canino refractario con lomustina y prednisona:

a) Lomustina 70 mg/m² para perros que pesan 15 kg o más; (60 mg/m² para perros de menos de 15 kg); oral, cada 3 semanas hasta 5 tomas totales o hasta que la enfermedad progrese. En los perros con un recuento de neutrófilos inferior a 500 células/ml 1 semana después de la administración de la lomustina, las dosis posteriores deben disminuir en 10 mg/m². Como la lomustina viene en cápsulas de 10, 40 y 100 mg, redondear la dosis hacia abajo si es necesario. Asparaginasa 400 UI/kg SC junto con los primeros dos tratamientos de lomustina y luego suspender. La administración de prednisona comienza con 2 mg/kg, oral, 1 vez por día, y luego se disminuye la dosis mientras dura el protocolo a 1 mg/kg oral día por medio (Saba, Thamm y col., 2007).

FELINOS:

Para las enfermedades linfoideas malignas (por lo general en combinación con otras drogas; rara vez se utiliza sola):

- a) 10.000 UI/m² SC, intraperitoneal o IM cada 1-3 semanas (Couto, 1989b).
- b) 400 UI/kg SC o IM (como parte de un protocolo) (Kitchell y Dhaliwal, 2000).

Para la evaluación de la hipercalcemia de etiología no determinada, para descartar un linfoma oculto:

a) Administrar previamente un antihistamínico y luego la asparaginasa, 20.000 UI/m2 IV. Medir el nivel sérico de calcio previo al tratamiento y cada 12 horas después de la administración durante un período de hasta 72 horas. Una disminución del nivel de calcio, por lo general dentro del rango normal, es muy sugerente de linfoma oculto (Nelson, 2002a).

Controles

■ Previo al tratamiento hay que determinar la función hepática, renal, pancreática (amilasa, glucemia) y hematopoyética del animal, parámetros que deberán ser controlados a intervalos regulares durante la terapia.

Información al cliente

- Los clientes deben ser informados acerca de las posibilidades de una grave toxicidad a partir de la administración de esta droga, incluyendo la mortalidad relacionada con ella.
- Los clientes deben contactarse con el veterinario si el paciente exhibe cualquier síntoma de depresión profunda, diarrea grave, sangrado anormal (incluyendo diarrea hemorrágica) y/o moretones.

Química/Sinónimos

La asparaginasa es una enzima derivada de E. coli y se presenta como un polvo blanco o casi blanco, ligeramente higroscópico, soluble en agua. El producto que está disponible en el comercio es un

polvo liofilizado que también contiene manitol, y después de la reconstitución tiene un pH aproximado de 7,4. La actividad de la asparaginasa es expresada en términos de Unidades Internacionales (UI).

La asparaginasa también puede ser conocida como: coloaspase, A-ase, ASN-ase, L-asparaginasa, L-asparagina amidohidrolasa, MK-965, NSC-109229, Re-82, TAD-15, Crasnitin®, Crasnitine®, Elspar®, Erwinase®, Kidrolase®, L-asp®, Laspar®, Leucogen®, Leunase®, Paronal® o Serasa®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La asparaginasa en polvo para inyección debe ser almacenada a temperaturas inferiores a 8 °C pero es estable durante al menos 48 horas a temperatura ambiente. Después de la reconstitución, los fabricantes mencionan que la droga es estable cuando es refrigerada hasta 8 horas, pero otras fuentes mencionan estabilidad hasta un lapso de 14 días.

Las soluciones deben ser usadas sólo si son transparentes; si son turbias deben ser descartadas. Cuando la solución se mantiene en reposo, es factible observar fibras gelatinosas. Estas pueden ser extraídas sin pérdida de potencia utilizando un filtro de 5 µ. Puede producirse cierta pérdida de potencia si se utiliza un filtro de 0,2 µ.

Las soluciones pueden batirse mientras se reconstituyen, pero la agitación vigorosa debe evitarse ya que la solución puede ponerse espumosa y ésto dificultaría su extracción desde el frasco y puede ocurrir cierto grado de pérdida de potencia. Los diluyentes intravenosos recomendados incluyen dextrosa al 5% en agua y cloruro de sodio al 0,9%.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Asparaginasa (polvo para inyección): 10.000 UI en frascos para 10 ml (con 80 mg de manitol y libre de preservativo); para uso IV, reconstituir el frasco con 5 ml de solución de cloruro de sodio para inyección o agua estéril para inyección; para uso IM, agregar 2 ml de cloruro de sodio para la inyección. Véase la sección Almacenamiento/Estabilidad para obtener más información. *Elspar*® (Merck); (Rx).

ASPIRINA

ASA, Ácido acetilsalicílico

ANALGÉSICO; ANTIPIRÉTICO; REDUCTOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA; ANTIINFLAMATORIO

Consideraciones al recetar

- ▶ Es un AINE usado como analgésico, antiinflamatorio y antiplaquetario en muchas especies.
- ▶ Contraindicado en pacientes hipersensibles a la droga o con un sangrado gastrointestinal activo. Relativamente contraindicado en pacientes con desórdenes hemorrágicos, asma o insuficiencia renal (pero ha sido utilizado para el tratamiento de la enfermedad glomerular).
- ▶ Los gatos son relativamente sensibles a los salicilatos (dosificar con cuidado); los perros son relativamente sensibles a sus efectos gastrointestinales (hemorragia).
- Bajo grado teratogénico y puede demorar el trabajo de parto; evitar el uso durante la preñez.
- Muchas interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

La aspirina es utilizada en todas las especies por sus efectos analgésicos y antipiréticos. Es uno de los pocos agentes antiinflamatorios no esteroides que es relativamente seguro para usar tanto en perros como en gatos, aunque puede causar una hemorragia gastrointestinal significativa en los perros. Más allá de sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, la aspirina es utilizada con fines terapéuticos por sus efectos sobre la agregación plaquetaria en el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada y en la enfermedad arterial pulmonar secundaria a la infestación con dirofilarias en perros. También es empleada en gatos con cardiomiopatía. La aspirina (a bajas dosis) puede ser útil en el tratamiento adyuvante de las enfermedades glomerulares debido a sus efectos antiplaquetarios y antiinflamatorios.

Farmacología/Acciones

La aspirina inhibe a la ciclooxigenasa (prostaglandina sintetasa) reduciendo de esta forma la síntesis de las prostaglandinas y los tromboxanos. Se piensa que es a través de estos efectos como la aspirina produce analgesia, antipirexia y reduce la agregación y la inflamación. La mayoría de las células pueden sintetizar nueva ciclooxigenasa, pero no las plaquetas. Por lo tanto, la aspirina causa un efecto irreversible sobre la agregación plaquetaria. Se ha observado que la aspirina disminuye los signos clínicos de la anafilaxia inducida experimentalmente en terneros y ponies.

Farmacocinética

La aspirina es absorbida con rapidez a través del estómago y la porción proximal del intestino delgado en los animales monogástricos. La tasa de absorción depende de factores tales como el contenido gástrico, el tiempo de vaciado estomacal, la velocidad de desintegración de las tabletas y el pH gástrico. La absorción es lenta a través del tracto gastrointestinal de los bovinos pero se absorberá, aproximadamente, el 70% de una dosis oral.

Durante la absorción, la aspirina es parcialmente hidrolizada a ácido salicílico para luego ser distribuida ampliamente por todo el cuerpo. Se pueden encontrar altos niveles en hígado, pulmones, corazón, corteza renal y plasma. La cantidad de unión a las proteínas plasmáticas es variable, dependiendo de la especie y la concentración sérica del salicilato y la albúmina. En concentraciones bajas de salicilato hay un porcentaje de unión a las proteínas del 90%, pero sólo se unirá en un 70% cuando las concentraciones son altas. El salicilato es excretado en la leche pero parecería que los niveles son muy bajos; cruza la placenta y los niveles fetales exceden, en realidad, a aquellos encontrados en la madre.

El salicilato es metabolizado en el hígado principalmente por conjugación con glicina y ácido glucurónico por medio de la acción de la glucuronil transferasa. Debido a que los gatos son deficientes en esta vía enzimática, tienen una prolongada vida media y son susceptibles al acúmulo de la droga. Los metabolitos menores formados incluyen ácido gentísico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico y ácido 2,3,5-trihidroxibenzoico. El ácido gentísico parece ser el único metabolito activo pero debido a su baja concentración, parece jugar un papel poco importante en la función terapéutica. La velocidad de metabolismo es determinada tanto por la cinética de primer orden y la cinética dependiente de la dosis, según cuál es la vía metabólica observada. Por lo general, los niveles séricos en estado regular aumentarán hasta niveles más altos (proporcionalmente) que lo esperado con el aumento de la dosis. Sin embargo, estos efectos no han sido bien estudiados en los animales domés-

Los salicilatos y sus metabolitos son rápidamente excretados por los riñones tanto por filtración como por secreción tubular. Se produce una significativa reabsorción tubular, la cual depende mucho del pH. La excreción de los salicilatos puede ser significativamente aumentada elevando el pH de la orina a 5-8. Los salicilatos y sus metabolitos pueden ser extraídos usando diálisis peritoneal o, con mayor rapidez, por hemodiálisis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La aspirina está contraindicada en los pacientes en los que se ha demostrado hipersensibilidad previa a la droga o en aquellos con úlceras hemorrágicas. Está relativamente contraindicada en los casos con desórdenes hemorrágicos, asma o insuficiencia renal.

Debido a que la aspirina se une a las albúminas plasmáticas en un alto porcentaje, los pacientes con hipoalbuminemia pueden requerir dosis más bajas para evitar el desarrollo de signos clínicos de toxicidad. La aspirina debe ser usada con cautela aumentando los controles en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave o con disminución de la función renal. Debido a sus efectos sobre las plaquetas, el tratamiento con aspirina debe suspenderse, si es posible, 1 semana antes de realizar una cirugía.

La aspirina debe ser usada con cuidado en los gatos debido a la incapacidad de éstos para metabolizar y excretar con rapidez a los salicilatos. Los signos clínicos de toxicidad pueden ocurrir si se realiza una dosificación imprudente o si no se hacen rigurosos controles. La aspirina debe ser utilizada con cautela en los neonatos; en éstos, las dosis de uso en adultos pueden conducir a toxicidad.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia con el uso de aspirina a dosis terapéutica incluyen irritación gástrica o intestinal, con un grado variable de pérdida de sangre (oculta) por el tracto digestivo. La irritación resultante puede producir vómitos y/o anorexia. Una importante pérdida de sangre puede producir anemia o hipoproteinemia secundaria. En los perros, la aspirina simple sin cobertura puede ser más irritante para la mucosa gástrica que las aspirinas neutralizadas o las tabletas con cobertura entérica. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad en perros aunque se piensa que ocurren con poca frecuencia. Los gatos pueden desarrollar acidosis secundaria al tratamiento con aspirina.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los salicilatos son posibles teratogénicos y han mostrado demorar la presentación del trabajo de parto; su uso debe ser evitado durante la gestación, en particular en sus estadios finales. En las personas, la FDA clasifica a esta droga en el grupo D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano pero los posibles beneficios por el uso de la droga en la mujer embarazada pueden ser aceptables a pesar de los potenciales riesgos.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga es clasificada dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento sobrepasan con claridad a los riesgos.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosis aguda en perros y gatos incluyen: depresión, vómitos (pueden estar teñidos con sangre), anorexia, hipertermia y aumento de la frecuencia respiratoria. En un primer momento se produce una alcalosis respiratoria con una hiperventilación compensatoria. Luego sigue una profunda acidosis metabólica. Si no se provee un tratamiento se puede desarrollar debilidad muscular, edema pulmonar y cerebral, hipernatremia, hipopotasemia, ataxia, convulsiones y, eventualmente, coma y muerte.

Hubo 899 exposiciones a la aspirina informadas a la ASPCA-APCC (Centro de control de Intoxicación en Animales; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 754 fueron perros (114 de los cuales exibieron signos clínicos) y 132 casos eran gatos (9 de los cuales exhibieron signos clínicos). Los restantes 12 casos incluían 5 aves, 3 caballos, 2 lagomorfos y 2 roedores, sin signos clínicos. Los hallazgos observados con frecuencia en los perros incluyeron (en orden decreciente de presentación): anorexia, letargo, hematemesis, diarrea e hipertermia; en gatos (en orden decreciente de presentación) fueron: vómitos, disnea, cianosis y color anormal en las membranas mucosas

El tratamiento inicial ante una sobredosificación aguda consiste en el vaciado intestinal si la ingestión ha ocurrido dentro de las 12 horas previas, la administración de carbón activado y de un catártico oral, la colocación de una vía intravenosa permeable (junto con la correspondiente administración de líquidos) y la realización de una investigación de laboratorio apropiada (por ej., gases en sangre). Algunos veterinarios sugieren realizar un lavado gástrico con una solución de bicarbonato de sodio al 3-5%, a los efectos de demorar la absorción de la aspirina. Una razonable elección como solución IV para la corrección de la deshidratación sería la dextrosa al 5% en agua. El tratamiento de la acidosis y la diuresis alcalina forzada con bicarbonato de sodio deben ser realizados ante importantes ingestas de la droga pero sólo se debe intentar si se puede controlar el estado ácido-base. La diuresis puede ser facilitada por medio de la administración de manitol (1-2 g/kg/hora). Es necesario administrar protectores gastrointestinales. Las convulsiones se controlan con diazepam IV. El tratamiento de la hipoprotrombinemia puede ser intentado mediante la administración de fitonadiona (2,5 mg/kg, dividido en 2 a 3 tomas diarias) y ácido ascórbico (25 mg, por vía parenteral) pero este último puede negar parte de los efectos alcalinizantes urinarios del bicarbonato de sodio. La diálisis peritoneal o las transfusiones de

intercambio pueden ser intentadas ante una ingesta muy grave cuando se desean tomar medidas heroicas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo aspirina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS QUE ALCALINIZAN LA ORINA (por ej., acetazolamida, bicarbonato de sodio). Aumentan en un grado significativo la excreción renal de salicilatos; debido a que los inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ej., acetazolamida, diclorfenamida) pueden causar acidosis sistémica y aumentar los niveles de salicilatos en el SNC, puede ocurrir toxicidad.
- AMINOGLUCÓSIDOS. Algunos veterinarios sienten que la aspirina no debe ser dada de manera concomitante con los aminoglucósidos, debido al aumento de la posibilidad de desarrollo de nefrotoxicidad. La real importancia clínica de esta interacción no es clara, y se debe evaluar el riesgo frente al beneficio cuando se contempla la terapia.
- CORTICOSTEROIDES. Pueden aumentar la depuración de los salicilatos y disminuir sus niveles séricos; también pueden aumentar los riesgos de hemorragia gastrointestinal.
- DIGOXINA. En los perros, se ha demostrado que la aspirina aumenta los niveles plasmáticos de digoxina al disminuir la depuración de la droga.
- FUROSEMIDA. Puede competir con la excreción renal de la aspirina y así demorar su excreción; esto puede causar signos clínicos de toxicidad en los animales que están recibiendo altas dosis de aspirina.
- HEPARINA O ANTICOAGULANTES ORALES. La aspirina puede aumentar los riesgos de hemorragia.
- METOTREXATO. La aspirina puede desplazar al metotrexato de las proteínas plasmáticas, aumentando el riesgo de toxicidad.
- AINE. Aumentan la posibilidad de desarrollar ulceración gastrointestinal.
- FENOBARBITAL. Puede aumentar la velocidad de metabolismo de la aspirina por medio de la inducción de las enzimas hepáticas.
- PROBENECIDA, SULFINPIRAZONA. A la dosis usual, la aspirina puede antagonizar los efectos uricosúricos de la probenecida o la sulfinpirazona.
- ESPIRONOLACTONA. La aspirina puede inhibir la actividad diurética de la espironolactona.
- TETRACICLINA. Los antiácidos en la aspirina neutralizada pueden quelar las tetraciclinas si se dan en forma simultánea; espacias las administraciones por un lapso de al menos 1 hora.
- ACIDIFICANTES URINARIOS (metionina, cloruro de amonio, ácido ascórbico). Pueden disminuir la excreción urinaria de los salicilatos.

Consideraciones de laboratorio

- A dosis altas, la aspirina puede causar resultados falsos positivos en la determinación de la **glucosa en orina** si se utiliza el método de sulfato cúprico (*Clinitest*®, solución de Benedict) y resultados falsos negativos con el método de la glucosa oxidasa (*Clinistix*® o *Tes-Tape*®).
- La medición de las cetonas urinarias, evaluadas por medio del método de cloruro férrico (Gerhardt), puede afectarse si los salicilatos están en la orina (produciendo un color rojizo). La determinación de la 5-HIAA por medio de métodos fluorescentes

puede ser interferida por la presencia de salicilatos en orina. Pueden observarse falsas elevaciones de VMA (ácido vainillilmandélico) con la mayoría de los métodos utilizados ante la presencia de salicilatos en orina y falsos descensos con el método de Pisano.

- La excreción urinaria de xilosa puede estar disminuida si la aspirina es administrada de manera concurrente. Es posible medir falsas elevaciones del ácido úrico en suero si se emplean métodos colorimétricos.
- La aspirina puede disminuir las concentraciones séricas de T₃, T₄ y T₄ libre.

Posologías

CANINOS:

Nota: se recomienda el uso de las formulaciones de aspirina neutralizada en los perros.

Para analgesia:

- a) 10-25 mg/kg/8-12 horas, oral (Morgan, 1988; McLaughlin, 2000).
- b) 10-20 mg/kg/12 horas, oral (Jenkins, 1987; Holland y Chastain, 1995).
- c) 10-25 mg/kg/12 horas, oral, en el alimento (Hardie, 2000).
- d) 10 mg/kg/12 horas, oral (Lascelles, 2003).

Como antiinflamatorio/antirreumático:

a) 25 mg/kg/8 horas, oral, (Holland y Chastain, 1995).

Como antipirético:

 a) 10 mg/kg, oral, 2 veces por día (Morgan, 1988; Holland y Chastain, 1995).

Como tratamiento adulticida en la dirofilariasis cardíaca:

a) 7-10 mg/kg, oral, 1 vez por día (Calvert, 1987).

Para disminuir la agregación plaquetaria; como antitrombótico:

- a) 0,5 mg/kg, oral, 2 veces por día (Rackear y col., 1988; Holland y Chastain, 1995).
- b) Como tratamiento adyuvante en la enfermedad glomerular:
 0,5 mg/kg/12-24 horas, oral (Grauer y DiBartola, 2000).
- c) Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad glomerular: 0,5 mg/kg/24 horas, oral (DiBartola y Chew, 2006b).
- d) Como tratamiento adyuvante con azatioprina y glucocorticoides en la anemia hemolítica inmunomediada: 0,5 mg/kg, oral, 1 vez por día (Weinkle, Center y col., 2004).

Para la coagulación intravascular diseminada (CID):

a) 150-300 mg/20 kg, oral, 1 vez por día o 1 vez día por medio, durante 10 días (Morgan, 1988).

Como analgésico/antiinflamatorio previo a la cirugía intraocular programada:

a) 6,5 mg/kg, 2 o 3 veces por día (Wyman, 1986).

FELINOS:

Para analgesia:

- a) 10 mg/kg, oral, día por medio (Jenkins, 1987; Holland y Chastain, 1995).
- b) 10 mg/kg/48-72 horas en el alimento (Hardie, 2000).
- c) 11-22 mg/kg/48 horas, oral (día por medio) (Kelly, 1995). Para el tratamiento de la artritis como antirreumático/antiin-flamatorio:
- a) 10-20 mg/kg, oral, día por medio (cada 48 horas) (Hardie, 1997).

b) 25 mg/kg, oral, una vez por día (Chastain, 1987; Holland y Chastain, 1995).

Como antipirético:

a) 10 mg/kg/48 horas, oral, (día por medio) (Holland y Chastain, 1995).

Como agente antitrombótico:

- a) Para el tratamiento adyuvante de la cardiomiopatía hipertrófica o intermedia (restrictiva) felina (como agente antitrombógénico): 5 mg/gato, oral cada 72 horas (cada 3 días) (Tobias, 2000).
- b) Para la profilaxis del tromboembolismo arterial: 5 mg/gato (dosis total), oral, cada 72 horas (cada 3 días) (Smith, Tobias y col., 2003).
- c) Para la profilaxis del tromboembolismo arterial: 81 mg (dosis total; aspirina pediátrica) cada 72 horas (cada 3 días). Como una opción más débil pero menos costosa que el clopidogrel/heparina de bajo peso molecular. Por lo general, el tratamiento con aspirina se recomienda en todos los gatos con agrandamiento atrial y cardiomiopatía (Meurs, 2006d).
- d) 25 mg/kg/56-84 horas, oral, (Holland y Chastain, 1995).
 Como analgésico/antiinflamatorio previo a una cirugía intraocular programada:
- a) 6,5 mg/kg, 2-3 veces por día (Wyman, 1986).

Para inhibir la función plaquetaria:

 a) 25 mg/kg (o 1/4 de una tableta de 325 mg), oral, cada 48-72 horas. Inhibirá la función plaquetaria durante 3-5 días (Fox, 2000).

HURONES:

 a) 10-20 mg/kg oral 1 vez por día (tiene una corta duración de su actividad) (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 5-20 mg/kg, oral, 1 vez por día, para una analgesia de bajo grado (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Ratones, ratas, gerbos y hámsteres: 100-150 mg/kg, oral, cada 4 horas. Cobayos: 87 mg/kg, oral (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Como analgésico/antipirético:

- a) 100 mg/kg/12 horas, oral (Walz, 2006b).
- b) En bovinos adultos: 2 a 4 bolos de 15,6 g, oral; en terneros: 1 a 2 bolos de 15,6 g, oral, permitiendo a los animales beber agua después de la administración (instrucciones del prospecto; Vedco Brand).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

Para analgesia:

- a) Caballos adultos: 2 a 4 bolos de 16 g, oral.
- Potrillos: 1 a 2 bolos de 16 g; permitir a los animales que beban agua después de la administración (instrucciones del prospecto - Vedco Brand).
- c) 25 mg/kg/12 horas, oral en un primer momento y luego 10 mg/kg 1 vez por día (Jenkins, 1987).
- d) 15-100 mg/kg, oral, 1 vez por día (Robinson, 1987).

Para la actividad antiplaquetaria como tratamiento adyuvante en la laminitis:

 a) 5-10 mg/kg/24-48 horas, oral o 20 mg/kg oral cada 4-5 días (Brumbaugh, Lopez y col., 1999).

PORCINOS:

Para analgesia:

- a) 10 mg/kg/4 horas, oral (Jenkins, 1987; Koritz, 1986).
- b) 10 mg/kg/6 horas, oral (Davis, 1979).

AVES:

a) 5 g en 250 ml (como única fuente de bebida) (Clubb, 1986). Nota: debido a la importante hidrólisis que ocurrirá, esta solución debe ser cambiada cada 12 horas si es almacenada a temperatura ambiente o cada 4 horas si es mantenida bajo refrigeración a 5 °C.

Controles

- Efecto analgésico y/o antipirético.
- Tiempo de coagulación, si está indicado.
- Hematócrito y sangre oculta en materia fecal, si está indicado.

Información al cliente

- Contactar con el veterinario si se presentan síntomas de sangrado o trastornos gastrointestinales (heces negras o alquitranadas; anorexia o vómitos, etc.).
- Debido a que la aspirina es una droga muy antigua, las aprobaciones formales por la FDA para su uso en animales no ha sido requerida. No se han enunciado tiempos de retiro de la droga para faena u ordeñe en los animales productores de alimentos pero como hay personas sensibles a los salicilatos, en el interés de la salud pública, este autor sugiere un mínimo de 1 día sin la administración de la droga.

Química/Sinónimos

La aspirina, conocida también como ácido acetilsalicílico (AAS) o ASA, es un éster salicilato del ácido acético. El compuesto se presenta como un polvo cristalino blanco o como cristales tubulares o aciculares. Es un ácido débil con un pK_a de 3,5. La aspirina es ligeraente soluble en agua y libremente soluble en alcohol. Cada gramo de aspirina contiene, aproximadamente, 760 mg de salicilato.

La aspirina también puede ser conocida como: ASA, ácido acetilsalicílico, ácido acetilsal, acidum acetylsalicylicum, polopirina o ácido salicílico-acetato; hay muchos nombres comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La aspirina en tabletas debe ser almacenada en un recipiente cerrado, resistente a la humedad. No usar productos vencidos o si desde el frasco sale un fuerte olor a vinagre.

La aspirina es estable en aire seco pero se hidroliza con facilidad a acetato y salicilato cuando es expuesta al agua o al aire húmedo; luego, producirá un fuerte olor a vinagre. El agregado de calor acelerará la velocidad de la hidrólisis. En soluciones acuosas, la aspirina es más estable a pH 2-3 y es menos estable a un pH inferior a 2 o mayor a 8. Si se desea una solución acuosa como formulación, el producto comercial *Alka-Seltzer*® permanecerá estable durante 10 horas a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Aspirina (en tabletas, con cubierta entérica): 81 mg; (Hartz); (venta libre); aprobada para uso en perros.

Aspirina (en tabletas neutralizadas, microencapsuladas y masticables para perros): 150 y 450 mg; Canine Aspirin Chewable Tablets

for Small & Medium (150 mg) o Large Dogs® (450 mg) (Pala-Tech); (venta libre) aprobada para uso en perros.

Aspirina (en tabletas de 3,9 g): Aspirin 60 grain (Butler); (venta libre) y (Vedco); (Rx); aprobada para uso en caballos, bovinos, ovinos y cerdos; no en caballos para consumo ni en animales productores de leche.

Aspirina (bolos de 15,6 g): aprobada para uso en caballos, potrillos, bovinos y terneros, no para uso en animales lactantes. Aspirin 240 Grain Boluses, Aspirin Bolus (varios); venta libre.

Aspirina (bolos de 31,2 g): aprobada para usar en caballos maduros y bovinos. Aspirin 480 Grain Bolusos (varios); venta libre.

Aspirina (gel oral): 250 mg/ml en 30 ml: Aspir-Flex® Aspirin Gel for Small and Medium Dogs (Durvet); 500 mg/1 ml en frascos con 30 ml: Aspir-Flexs® Aspirin Gel for Large Dogs (Durvet); (venta libre); aprobada para uso en perros.

Aspirina (en polvo): 450 g (varios); (venta libre); Aspirin Powder Molasses-Flavored con ácido acetil salícilico base al 50% (Butler); Aspirin USP 204 g/450g (con gusto a manzana) (Neogen); ácido acetilsalicílico; (venta libre).

Aspirina en gránulos: 2,5 g en una cucharada de 39 ml (con gusto a manzana o melasa); *Arthri-Eze Aspirin Granules*® (Durvet); (venta libre); aprobada para uso en caballos.

Aspirina (concentrado líquido) (equivale a aspirina al 12%) para dilución en el agua de bebida en frascos con 900 ml (AgriPharm; First Priority); (venta libre); aprobada para agregar en el agua de bebida para cerdos, pollos, bovinos lecheros y de carne.

No se han registrado tiempos de retiro de la droga previo a faena u ordeñe en animales productores de alimento, pero debido a que hay personas sensibles a los salicilatos, en el interés de la salud pública, este autor sugiere un mínimo de 1 día previo para carne o leche. Para obtener más pautas en relación con la determinación del uso y tiempos de retiro contactarse con FARAD (véase números telefónicos y sitios web en el Apéndice para información de contacto).

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nota: se cuenta con muchas formulaciones y nombres comerciales; la siguiente es una lista abreviada de algunos productos que han sido usados por indicación veterinaria:

Aspirina (tabletas masticables): 81 mg; Bayer® Children's Aspirin (Bayer); St. Joseph® Adult Chewable Aspirin (Schering-Plough); (venta libre).

Aspirina (tabletas): simple, sin cobertura, 325 y 500 mg; Genuine y Maximum Bayer® Aspirin Tablets y Caplets (Bayer); Empirin® (GlaxoWellcome); Arthritis Foundation® Pain Reliever (McNeil-CPC); Norwich® Regular Strength (Lee); Norwich Extra-Strength® (Procter & Gamble); genéricos; (venta libre).

Aspirina (en tabletas con cobertura entérica): 81, 165, 325, 500, 650 y 800 mg; Ecotrin® Adult Low Strength (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare); Halfprin 81® y 1/2 Halfprin® (Kramer), Heartline® (BDI), Ecotrin® Tablets & Caplets y Ecotrin® Maximum Strength Caplets (SmithKline Beecham), Extra Strength Bayer® Enteric 500 Aspirin (Bayer); genéricos; (venta libre).

Aspirina (tabletas de liberación extendida y controlada): 81, 650, 800 y 975 mg; Extended Release Bayer® 8-hour Caplets (Bayer); venta libre; ZORprin® (PAR); (Rx), Bayer® Low Adult Strength (Bayer); genéricos; (venta libre).

Aspirina (tabletas neutralizadas sin cobertura); 325 mg, con sales de aluminio y/o magnesio; Tri-Buffered Bufferin Tablets and Caplets® (Bristol-Myers Squibb); Bayer® Buffered Aspirin (Bayer), Asprimox® y Asprimox® Extra Protection for Arthritis (Invamed); 500 mg con carbonato de calcio, carbonato de magnesio y óxido de magnesio; Extra Strength Bayer® Plus Caplets (Bayer); Bufferin® (Bristol Meyers); 500 mg con 237 mg de carbonato de calcio, 33 mg de hidróxido de magnesio, 33 mg de hidróxido de aluminio; Ascriptin® Maximum Strength (Novartis); 500 mg con 100 mg de hidróxido de magnesio y 27 mg de hidróxido de aluminio; Arthritis Pain Formula® (Whitehall); 325 mg con 75 mg de hidróxido de aluminio, 75 mg de hidróxido de magnesio y carbonato de calcio; Asprimox Extra Protection for Arthritis Pain® (Invamed); genéricos; (venta libre).

Aspirina (tabletas neutralizadas y con cobertura): 325 y 500 mg. Adprin-B® (Pfeiffer); Asprimox® (Invamed); Magnaprin® y Magnaprin® Arthritis Strength Captabs® (Rugby); Ascriptin® y Ascriptin® Extra Strength (Rhone-Poulenc Rorer), Bufferin® (Bristol Myers); genéricos; (venta libre).

Supositorios rectales, goma de mascar y formulación oral efervescente son otras presentaciones disponibles en el comercio para uso en medicina humana.

ATENOLOL

Tenormin®

BLOQUEANTE BETA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Beta-bloqueante que es usado principalmente para la hipertensión y las taquiarritmias en los pequeños animales.
- Tiene mínima actividad beta₂ a dosis usual; es comparativamente seguro en pacientes asmáticos.
- ▶ Contraindicado en pacientes con bradiarritmias o hipersensibilidad a la droga.
- Efecto inotrópico negativo por lo que se debe usar con cautela en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva; usar con cuidado en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos con disfunción del nódulo sinusal.
- Las dosis altas pueden enmascarar los signos clínicos de hipertiroidismo o hipoglucemia; puede causar hiper o hipoglucemia; usar con cautela en diabéticos en estado frágil.
- Los principales efectos adversos son letargo, hipotensión o diarrea.

Usos/Indicaciones

El atenolol puede ser útil en el tratamiento de la taquiarritmia supraventricular, contracciones ventriculares prematuras, hipertensión sistémica y en el tratamiento de gatos con cardiomiopatía hipertrófica. El atenolol es relativamente seguro en animales con enfermedad broncoespástica.

Farmacología/Acciones

El atenolol es un bloqueante relativamente específico de los receptores β_1 . A dosis altas, esta especificidad se puede perder y puede

ocurrir un bloqueo de los receptores beta,. El atenolol no posee ninguna actividad simpaticomimética intrínseca como el pindolol ni posee actividad estabilizadora de membrana como el pindolol o el propranolol. Los efectos cardiovasculares secundarios a las acciones inotrópica y cronotrópica negativas del atenolol incluyen: disminución de la frecuencia cardíaca sinusal, enlentecimiento de la conducción atrioventricular, disminución del volumen minuto cardíaco en reposo y durante el ejercicio, menor demanda de oxígeno en el miocardio, reducción de la presión sanguínea e inhibición de la taquicardia inducida por el isoproterenol.

Farmacocinética

Sólo alrededor del 50-60% de una dosis oral es absorbida en las personas, pero lo hace con rapidez. En los gatos, se ha informado una biodisponibilidad cercana al 90%. La droga tiene una muy baja tasa de unión a las proteínas (5-15%) y se distribuye bien en la mayoría de los tejidos. El atenolol tiene una baja liposolubilidad y, a diferencia del propranolol, sólo una pequeña cantidad se distribuye en el SNC. El atenolol cruza la placenta y los niveles alcanzados en la leche son más altos que aquellos encontrados en el plasma. El atenolol es llevado a una mínima biotransformación en el hígado; el 40-50% de la droga se excreta sin cambios en la orina y la mayor parte del resto se excreta en las heces sin sufrir cambios (droga no absorbida). Vida media informada: perros = 3,2 horas, gatos = 3,7 horas, personas = 6-7 horas. La duración del efecto beta-bloqueante en los gatos persiste durante un lapso de alrededor de 12 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El atenolol está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca global, hipersensibilidad a esta clase de agentes, aquellos con un bloqueo cardíaco superior a 1er grado o con bradicardia sinusal. En general, los beta-bloqueantes inespecíficos están contraindicados en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva a menos que sea secundaria a una taquiarritmia con respuesta al tratamiento con beta-bloqueantes. También está relativamente contraindicado en la enfermedad pulmonar broncoespástica.

El atenolol debe ser usado con cautela en pacientes con insuficiencia renal significativa o con disfunción del nódulo sinusal.

En altas dosis puede enmascarar los signos clínicos asociados con la hipoglucemia. También puede causar hipo o hiperglucemia y, por lo tanto, debe ser usado con cautela en pacientes diabéticos no estabilizados.

El atenolol puede enmascarar los signos clínicos asociados con tirotoxicosis; sin embargo, se puede usar en la clínica para tratar los síntomas asociados con esta condición.

Efectos adversos

Se ha documentado que los efectos adversos se observan con mayor frecuencia en gerontes o en aquellos que tienen una descompensación aguda de una enfermedad cardíaca. Los efectos clínicamente relevantes incluyen: bradicardia, inapetencia, letargo y depresión, impedimento de la conducción atrioventricular, insuficiencia cardíaca congestiva o empeoramiento de una insuficiencia cardíaca, hipotensión, hipoglucemia y broncoconstricción (esto es menor cuando se emplean drogas beta, específicas, como el atenolol). También se ha descrito el desarrollo de síncope y diarrea en caninos bajo la acción de beta-bloqueantes. El letargo y la hipotensión pueden observarse a la hora de la administración.

Se ha documentado la exacerbación de los síntomas posterior al cese abrupto de la administración de beta-bloqueantes en las personas. Se recomienda la suspensión gradual en aquellos pacientes que lo han estado recibiendo durante un lapso prolongado.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hubo 208 exposiciones al atenolol informadas al ASPCA-APCC (Centro de Control de Intoxicación Animal; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De éstas, 145 casos fueron perros (11 de los cuales mostraron signos clínicos), 62 fueron gatos (4 de los cuales mostraron signos clínicos) y el caso restante era un ave sin signos clínicos. Los hallazgos encontrados en los perros (en orden decreciente de presentación) incluyeron bradicardia, letargo y arritmia, y en los gatos (en orden decreciente de presentación): coma, letargo, protrusión del tercer párpado, conducta abatida y vómito.

Las personas han sobrevivido, aparentemente, hasta una dosis de 5 g. Los signos clínicos más predominantes esperados serían la extensión de los efectos farmacológicos de la droga: hipotensión, bradicardia, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca e hipoglucemia.

Si la sobredosis es secundaria a una ingestión reciente, se puede considerar el vaciado intestinal y la administración de carbón activado. Controlar: electrocardiograma, glucemia, potasio y, si es posible, la presión sanguínea. El tratamiento de los efectos cadiovasculares es sintomático. Usar líquidos y agentes vasopresores para tratar la hipotensión. La bradicardia puede ser tratada con atropina. Si esta última falla, se ha recomendado la administración cuidadosa de isoproterenol. Puede ser necesario el uso de un marcapasos transvenoso. La insuficiencia cardíaca puede ser tratada con glucósidos digitálicos, diuréticos y oxígeno. El glucagón (5-10 mg IV; dosis en las personas) puede aumentar la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea y reducir los efectos cardiodepresores del atenolol.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo atenolol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS (depresores miocárdicos). Puede ocurrir una depresión miocárdica aditiva con el uso concurrente de atenolol con agentes anestésicos depresores del miocardio.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (por ej., diltiazem, verapamilo, amilodipina). El uso concurrente de los beta-bloqueantes con los bloqueantes de los canales de calcio (u otras drogas inotrópicas negativas) debe ser hecho con cuidado, en particular en pacientes con cardiomiopatía preexistente o con insuficiencia cardíaca congestiva.
- CLONIDINA. El atenolol puede exacerbar la hipertensión de rebote después de detener la administración de clonidina.
- FUROSEMIDA, HIDRALACINA U OTRAS DROGAS PRODUCTO-RAS DE HIPOTENSIÓN. Pueden aumentar los efectos hipotensores del atenolol.
- FENOTIACINAS. Con el atenolol pueden exhibir un mayor efecto hipotensor.
- RESERPINA. Posibilidad de efectos aditivos (hipotensión, bradicardia).
- SIMPATICOMIMÉTICOS (metaproterenol, terbutalina, efectos beta de la epinefrina, fenilpropanolamina, etc.). Pueden tener sus acciones bloqueadas por el atenolol y, a su vez, reducir la eficacia de éste.

Posologías

CANINOS:

Para las situaciones en las que los beta-bloqueantes pueden estar indicados (arritmias cardíacas, enfermedad cardíaca obstructiva, hipertensión, infarto miocárdico, etc.):

- a) 0,2-1 mg/kg/12-24 horas, oral (Ware, 2000).
- b) 0,25-1 mg/kg/12-24 horas, oral (Hogan, 2004).
- c) 6,25-25 mg (dosis total), oral, cada 12 horas (Muir y Bonagura, 1994; Fuentes, 1999).
- d) Para una estenosis aórtica subvalvular moderada a grave: 0,5-1 mg/kg, oral, 2 veces por día (Meurs, 2006c).
- e) Para intentar disminuir los episodios sincopales asociados con la estenosis pulmonar: 0,25-1 mg, oral, 2 veces por día (Meurs, 2006c).

Para el tratamiento de la hipertensión:

- a) 0,25-1 mg/kg/12 horas, oral (Stepian, 2006b).
- b) Para la hipertensión: en un primer momento, 0,5 mg/kg/12-24 horas oral; puede combinarse con vasodilatadores y/o diuréticos (Brown y Henik, 2000).
- c) 0,25-1 mg/kg/12-24 horas oral (Snyder y Cooke, 2005).

FELINOS:

Para el tratamiento de la hipertensión:

- a) 2 mg/kg, 1 vez por día; los gatos hipertiroideos que comienzan a recibir metimazol suelen tratarse, durante 2 semanas con atenolol. Es importante hacer un control de cerca en los gatos gerontes ya que la enfermedad renal puede ser un problema concurrente con el hipertiroidismo o la hipertensión (Littman, 1992).
- 6,25-12,5 mg/gato por día. La dosis inicial debe ser baja y luego ajustarla según efecto. No comenzar el tratamiento inmediatamente antes de una anestesia o una cirugía sin un período de adaptación de ajuste posológico (Mooney y Thoday, 2000).
- c) 0,5 mg/kg, en un primer momento, oral, cada 12-24 horas; puede combinarse con vasodilatadores y/o diuréticos (Brown y Henik, 2000).
- d) 2 mg/kg/12-24 horas, oral (Snyder y Cooke, 2005).
- e) 6,25-12,5 mg (dosis toral), oral, cada 12-24 horas. Tratamiento de elección para los gatos con hipertiroidismo e hipertensión. Rara vez, beta-bloqueantes son suficientes como única droga en el tratamiento de la hipertensión debida a otras causas (Waddell, 2005).
- f) 3 mg/kg/12 horas, oral (o 6,25-12,5 mg/12 horas totales) (Stepian, 2006b).

Para las situaciones en las que los beta-bloqueantes pueden estar indicados (arritmias cardíacas, enfermedad cardíaca obstructiva, hipertensión, infarto miocárdico, etc.):

a) 6,25-12,5 mg totales, oral, cada 12-24 horas (Ware and Keene, 2000; Fox, 2000).

HURONES:

Para la cardiomiopatía hipertrófica:

- a) 6,25 mg (dosis total), oral, 1 vez por día (Williams, 2000).
- b) 3,13-6,25 mg (dosis total), oral, 1 vez por día (Johnson-Delaney, 2005c).

Controles

- Función cardíaca, frecuencia del pulso, electrocardiograma (si es necesario), presión sanguínea (si está indicado).
- Toxicidad (véanse Efectos adversos/Sobredosificación).

Información al cliente

■ Para que sea efectivo, el animal debe recibir todas las dosis de atenolol según las prescripciones. Notificar al veterinario si el animal se vuelve letárgico o muestra intolerancia al ejercicio; acortamiento de los movimientos de la ventilación o tos; o si desarrolla cambios en la actitud. No detener la administración de la droga sin consultar primero con el veterinario.

Química/Sinónimos

El atenolol, un bloqueante beta₁-adrenérgico se presenta como un polvo cristalino y blanco. A 37 °C, 26,5 mg son solubles en 1 ml de agua. El pH de la inyección disponible en el comercio es ajustado a 5,5-6,5.

El atenolol también puede ser conocido como atenololum o ICI-66082; se encuentran disponibles muchas marcas comerciales

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben ser almacenadas a temperatura ambiente y protegidas del calor, la luz y la humedad. La solución para in-yección debe ser almacenada a temperatura ambiente y protegida de la luz.

El atenolol inyectable es físicamente **compatible** con el sulfato de morfina inyectable y el clorhidrato de meperidina durante al menos 4 horas. La dextrosa sola o combinada con cloruro de sodio (para inyección) son los diluyentes recomendados cuando la droga debe ser administrada por vía parenteral.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Atenolol (tabletas): 25, 50 y 100 mg; Tenormin® (AstraZeneca); genérico; (Rx).

Atenolol (inyectable): 5 mg/ml en ampollas con 10 ml; *Tenormin*® (AstraZeneca); (Rx).

También está disponible en combinación en dosis fijas con clortalidona.

ATIPAMEZOL, CLORHIDRATO DE

Antisedan®

ANTAGONISTA ALFA, -ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Antagonista alfa₂-adrenérgico; antagoniza a los agonistas tales como medetomidina o xilacina.
- No hay datos sobre la seguridad del uso en animales preñados o en lactancia.
- Puede revertir los efectos con rapidez, incluyendo el analgésico; los animales deben ser observados y protegidos de la automutilación o de producir daños a otros animales.
- ▶ Los efectos adversos pueden incluir vómitos, diarrea, hipersalivación, tremores o excitación.

Usos/Indicaciones

El atipamezol está aprobado para revertir los efectos de la medetomidina o de la dexmedetomidina. También podría ser útil para revertir a otros agonistas alfa,-adrenérgicos (por ej., amitraz, xilacina, clonidina, tizanidina, brimonidina).

Farmacología/Acciones

El atipamezol inhibe competitivamente a los receptores alfa,adrenérgicos revirtiendo de esta forma la acción de los agonistas alfa₂-adrenérgicos (por ej., medetomidina). Los efectos farmacológicos finales son reducir la sedación, disminuir la presión sanguínea, aumentar las frecuencias cardíaca y respiratoria y reducir los efectos analgésicos de los agonistas alfa2-adrenérgicos.

Farmacocinética

Después de la administración IM en el perro, los niveles plasmáticos máximos ocurren en, aproximadamente, 10 minutos. El atipamezol es metabolizado, al parecer, en el hígado hacia compuestos que son eliminados por orina. La droga tiene una vida media de eliminación promedio de alrededor de 2-3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Si bien los fabricantes no mencionan ninguna contraindicación para el uso del atipamezol, no se lo recomienda en animales preñados ni en lactación debido a la falta de datos en relación con la seguridad. Es necesario tener cautela en la administración de los agentes anestésicos en animales gerontes o debilitados.

Cuando se usa para revertir la toxicidad de un agonista α_{2} , los efectos del atipamezol pueden ceder antes de que se alcancen los niveles no tóxicos del agente agresor, por lo que puede ser necesario repetir la dosis.

Efectos adversos

Los posibles efectos adversos incluyen ocasional presentación de vómitos, diarrea, hipersalivación, tremores y una breve excitación o aprensión.

Como la reversión puede ocurrir con rapidez, se debe tener cuidado cuando los animales salen de su sedación y analgesia ya que pueden exhibir una conducta agresiva o aprensiva. Una vez alcanzada la reversión, los animales deben ser protegidos de las caídas. Se debe considerar el uso de analgesia adicional (por ej., con butorfanol), en particular ante procedimientos dolorosos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los fabricantes mencionan que la droga no está recomendada en animales preñados, en lactancia o en aquellos que serán servidos debido a la falta de datos que establezcan la seguridad en estos casos. No se encontraron otros datos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los perros que recibieron la droga en una dosis 10 veces superior a la propuesta, toleraron el producto sin mostrar efectos importantes. Ante una sobredosificación, los efectos observados relacionados con la dosis incluyeron: jadeo, excitación, temblor, vómitos, heces blandas o líquidas, vasodilatación de la esclerótica y cierto grado de daño muscular en el sitio de inyección. En general, no es necesario llevar adelante un tratamiento específico por la sobredosificación.

Interacciones medicamentosas

Los fabricantes mencionan que se carece de información sobre el uso del atipamezol con otras drogas; por lo tanto, se debe ser cauteloso cuando se lo usa junto con otras drogas (que no sea la medetomidina). Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo atipamezol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BLOQUEANTES ALFA, ADRENÉRGICOS. (por ej., prazosina). El atipamezol es un bloqueante adrenérgico relativamente específico de los receptores alfa, pero también puede bloquear a los receptores alfa, reduciendo así los efectos de la prazosina.
- AGONISTAS ALFA-ADRENÉRGICOS, (por ej., detomidina, clonidina, brimonidina, xilacina, amitraz, etc.). El atipamezol puede reducir los efectos (tóxicos o terapéuticos) de estos agentes.

Posologías

CANINOS:

Para revertir los efectos de la medetomidina:

- a) Dar por vía IM igual volumen de Antisedan® y Dormitor® (ml a ml). La concentración real del Antisedan® será 5 veces superior a la del Dormitor® (5 mg/ml vs 1 mg/ml, respectivamente) (prospecto incluido en el envase; Antisedan® - Pfizer).
- b) Igual que antes pero administrado por vía IV e IM. Si ya han transcurrido 45 minutos desde que fue administrada la medetomidina 10 IV, se puede dar la mitad del atipamezol. Si después de 10-15 minutos de la administración IM del atipamezol no parece haber reversión de los efectos de la medetomidina, se puede administrar otra dosis de atipamezol a la mitad de volumen de la dosis dada de la medetomidina (McGrath y Ko, 1997).

Para el tratamiento de la toxicidad con amitraz:

a) 50 µg/kg IM (Hugnet, Buronrosse y col., 1996).

FELINOS:

Para revertir a la medetomidina como parte de una combinación inyectable anestesia/analgesia con medetomidina/butorfanol o buprenorfina/ketamina/carprofeno o meloxicam:

a) Usar un volumen igual de atipamezol al dado de medetomidina (en la combinación) por vía IM (Ko, 2005).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS

- a) Conejos: para revertir la medetomidina: 1 μg/kg SC, IV o IP. También se revertirá el efecto analgésico (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres y cobayos: para revertir la medetomidina o la xilacina (0,1-1 mg/kg IM, IP, IV o SC (Adamcak y Otten, 2000).

RUMIANTES:

a) Para la reversión de los agonistas alfa₂-adrenérgicos en bovinos, los camélidos del nuevo mundo, ovinos y caprinos: 0,02-0,1 mg/kg IV a efecto (Haskell, 2005b).

a) Para revertir a los agonistas alfa,-adrenérgicos (por ej., xilacina, detomidina, etc.): 0,5 mg/kg IM (Clyde y Paul-Murphy, 2000).

REPTILES:

a) Para revertir todas la dosis de ketamina/medetomidina (véanse las monografías de las drogas respectivas) con atipamezol, se deberá administrar a este último en una dosis de 4-5 veces la dosis de la medetomidina (Heard, 1999).

Controles

- Nivel de sedación y analgesia.
- Frecuencia cardíaca.
- Temperatura corporal.

Información al cliente

■ El atipamezol debe ser administrado sólo por profesionales veterinarios. Se les debe informar a los clientes que en ocasiones el animal puede presentar vómitos, diarrea, hipersalivación, excitación y tremores después de su administración. Si estos signos son graves o persisten después de dejar la clínica, los clientes deben contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

El atipamezol es un imidazol antagonista de los receptores alfa₂-adrenérgicos. La formulación inyectable es una solución incolora y transparente.

El clorhidrato de atipamezol también es conocido como MPV-1248 o Antisedan®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El clorhidrato de atipamezol inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegido de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Clorhidrato de atipamezol (inyectable): 5 mg/ml en frasco multidosis con 10 ml; *Antisedan*® (Pfizer); (Rx). Aprobado para uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

ATOVAQUONA

Mepron®

ANTIPROTOZOÁRICO ORAL

Consideraciones al recetar

- ▶ La atovaquona (con azitromicina) parece efectiva para el tratamiento de los perros con infección por Babesia gibsoni. Como único agente, es de segunda línea (después de trimetoprima/sulfa) para la neumocistosis en los perros.
- Uso limitado hasta el momento; parece ser bien tolerada por los perros.
- ▶ El tratamiento puede ser bastante costoso.

Usos/Indicaciones

Atovaquona (con azitromicina) parece ser efectiva para el tratamiento de los perros con infecciones por *Babesia gibsoni* (genotipo asiático), en particular si no están inmunosuprimidos ni esplenectomizados. También puede ser beneficiosa en el tratamiento de la neumocistosis canina, pero se considera la segunda línea terapéutica después de las sulfonamidas potenciadas.

Atovaquona (con azitromicina) puede ser útil en el tratamiento de las infecciones con *Cytauxzoon felis* en gatos (la investigación estaba en curso en el momento de escribir esta monografía).

Farmacología/Acciones

El mecanismo de acción antiprotozoárico de la atovaquona no está completamente entendido. Se cree que las hidroxinaftoquinonas, al igual que la atovaquona, inhiben selectivamente el transporte de electrones en las mitocondrias protozoáricas causando la inhibición de la nueva síntesis de pirimidina. A diferencia de las células mamíferas, ciertos protozoarios no pueden recuperar pirimidinas preformadas.

Farmacocinética.

No se encontraron datos farmacocinéticos en perros. Después de la administración oral en las personas, la biodisponibilidad varía entre 23-47%. La presencia de alimento, en particular rico en grasas, puede aumentar la biodisponibilidad en un grado significativo (hasta 2 veces en comparación con la administración en ayunas). En las personas, la droga tiene un alto porcentaje de unión con las proteínas plasmáticas (99,9%) y el nivel en el líquido cefalorraquídeo es de, aproximadamente, 1% respecto a la concentración plasmática. La vida media de eliminación es de 70 horas, presumiblemente debido a una recirculación enterohepática. Puede haber un limitado metabolismo hepático, pero la mayor parte de la droga absorbida es eventualmente eliminada sin cambios por materia fecal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se han documentado contraindicaciones absolutas para el uso de atovaquona en caninos. Para los perros con síndrome de malabsorción o aquellos que no pueden ingerir la droga con alimento se debe considerar un tratamiento alternativo.

La droga está contraindicada en las personas que desarrollan o tienen antecedentes de hipersensibilidad a ella.

Seguridad en reproducción y lactancia

Estudios en ratas preñadas con niveles en plasma de atovaquona casi 2-3 veces superiores a los encontrados en las personas que recibieron una dosis terapéutica no revelaron un aumento de la teratogenicidad. Estudios similares en conejos mostraron aumento de toxicidad materna y fetal (disminución del crecimiento fetal y aumento de la resorción fetal temprana). En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Hay poca información sobre la seguridad de esta droga durante la lactancia. En las ratas, los niveles en leche fueron, aproximadamente, 1/3 de aquellos alcanzados en plasma materno. Es poco probable que la atovaquona en leche posea mucho riesgo para los cachorros durante la lactancia.

Efectos adversos

El uso de atovaquona en los perros ha sido limitado y el perfil de efectos adversos no se conoce bien. Un estudio (Birkenheuer, Levy y col., 2004) en el que se usó atovaquona y azitromicina para el tratamiento de infecciones con *Babesia gibsoni* en 10 perros informó la ausencia de efectos adversos. El producto combinado atovaquona-proguanil (*Malarone*®) causó graves efectos gastrointestinales en los perros.

En las personas tratadas con atovaquona, los efectos adversos registrados con mayor frecuencia incluyen erupción cutánea (hasta en el 39% de los pacientes tratados) y reacciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). La erupción cutánea y la diarrea pueden requerir la suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos descritos en las personas incluyen reacciones de hipersensibilidad, aumento de las enzimas hepáticas, efectos sobre el SNC (dolor de cabeza, mareo, insomnio), hiperglucemia, hiponatremia, fiebre, neutropenia y anemia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se dispone de información limitada para cualquier especie. La dosis tóxica mínima no ha sido establecida; los animales de laboratorio han tolerado hasta 31,5 g. La recomendación actual para la sobredosificación es básicamente el tratamiento sintomático y de soporte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo atovaquona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- METOCLOPRAMIDA. Puede disminuir la concentración plasmática de atovaquona.
- TETRACICLINA. Puede disminuir la concentración plasmática de atovaquona.
- RIFAMPINA. Puede disminuir la concentración plasmática de atovaquona.

Consideraciones de laboratorio

No hay puntos específicos a tener en cuenta; véase Controles, para las recomendaciones de pruebas para eficacia.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infección por Babesia gibsoni (genotipo asiático): atovaquona 13,3 mg/kg/8 horas, oral, y azitromicina 10 mg/kg oral, 1 vez por día. Administrar ambas drogas durante 10 días. Reservar el tratamiento inmunosupresor para aquellos casos que no responden con rapidez (3-5 días) al tratamiento antiprotozoárico (Birkenheuer, Levy y col., 2004; Birkenheuer, 2006).
- b) Para la neumocistosis: 15 mg/kg oral 1 vez por día, durante 3 semanas (Greene, Chandler y col., 2006).

Controles

- El control del tratamiento para *Babesia gibsoni* en perros debe incluir la vigilancia por posibles efectos adversos y signos de eficacia clínica, con control seriado de hemogramas.
- Los casos graves pueden tener una elevación del NUS (nitrógeno ureico sanguíneo) o de las enzimas hepáticas, e hipopotasemia.
- La recomendación actual para determinar la "eliminación" del microorganismo es realizar una prueba por PCR a los 60 y los 90 días posteriores al tratamiento.

Información al cliente

- Guardar el medicamento a temperatura ambiente y alejado de la luz fuerte.
- Antes de usar, agitar el frasco con suavidad.
- Para aumentar la absorción a través del tracto gastrointestinal, administrar el medicamento junto con alimento rico en grasa (por ej., helado, aceite de tuna, manteca, carne con grasa).
- El perfil de efectos adversos en los perros para este medicamento no es bien conocido.
- Informar al veterinario sobre cualquier efecto significativo, como erupción cutánea, vómitos o diarrea graves o persistentes.

Química/Sinónimos

Atovaquona es un agente antiprotozoárico sintético, hidroxi-1,4-naftoquinona. Se presenta como un polvo amarillo muy liposoluble pero insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol.

Atovaquona también se conoce como: BW-556C, Atovacuona, Atovakvon, Atovakvoni, Atovaquonnum, Malanil®, Mepron® o Wellvone®.

Almacenamiento/Estabilidad

La suspensión oral disponible en el comercio debe ser guardada a temperatura ambiente (15-25 °C) en recipientes cerrados y protegidos de la luz fuerte; no congelar.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Atovaquona (suspensión oral): 150 mg/ml en frascos con 210 ml; sabor a cítrico; *Mepron*® (GlaxoWellcome); (Rx).

Anteriormente se disponía de una formulación en tableta pero su comercialización fue suspendida cuando se aprobó la suspensión oral; esta última muestra una mucho mejor biodisponibilidad en las personas. Un producto en tabletas con la combinación de atovaquona y clorhidrato de proguanil (*Malarone*®) está disponible y aprobado para el tratamiento y la profilaxis del paludismo en las personas. Se ha observado que este producto causó importantes efectos adversos gastrointestinales en los perros.

ATRACURIO, BESILATO DE

Tracrium®

BLOQUEANTE NEUROMUSCULAR NO DESPOLARIZANTE

Consideraciones al recetar

- Bloqueante neuromuscular no despolarizante; mínimos efectos cardiovasculares.
- Más potente en caballos que en otras especies.
- ▶ Relativamente contraindicado en pacientes con miastenia gravis o hipersensibilidad a la droga.
- ▶ Menos incidencia de liberación de histamina que la tubocurarina o la metocurina.
- ▶ Interacciones medicamentosas potenciales.

Usos/Indicaciones

El atracurio está indicado como un adyuvante de la anestesia general para producir relajación muscular durante los procedimientos quirúrgicos o la ventilación mecánica, y también facilita la intubación endotraqueal. El atracurio puede ser utilizado en pacientes con significativa enfermedad renal o hepática.

Farmacología/Acciones

El atracurio es un bloqueante neuromuscular no despolarizante y actúa por unión competitiva en los receptores colinérgicos en la placa motora terminal, inhibiendo los efectos de la acetilcolina. Se considera que el atracurio tiene una potencia equivalente a 1/3 a 1/4 a la del pancuronio. En los caballos, el atracurio es más potente que en otras especies evaluadas y más aun que otros relajantes musculares no despolarizantes estudiados.

A la dosis usual, el atracurio exhibe mínimos efectos cardiovasculares, a diferencia de la mayoría de los demás bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. A pesar de que el atracurio puede estimular la liberación de histamina, se considera que causa una menor liberación histamínica que la tubocurarina o la metocurina. En las personas, menos del 1% de los pacientes que reciben atracurio exhiben reacciones adversas significativas o liberación de histamina.

Farmacocinética

Después de la inyección IV, el máximo bloqueo neuromuscular ocurre, por lo general, dentro de los 3-5 minutos. La duración de

máximo bloqueo aumenta con el incremento de la dosis. La alcalosis sistémica puede disminuir el grado y la duración del bloqueo; la acidosis lo potencia. Junto con una anestesia balanceada, la duración del bloqueo persiste, en la mayoría de las veces, durante 20-35 minutos. El tiempo de recuperación no cambia después de dar una dosis de mantenimiento por lo que se pueden lograr efectos bloqueantes predecibles cuando la droga es administrada a intervalos regulares.

El atracurio es metabolizado por hidrólisis por ésteres y por la eliminación de Hofmann, que ocurre de manera independiente de la función renal o hepática.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El atracurio está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a la droga. Debido a que rara vez puede causar una liberación significativa de histamina debe ser usado con cuidado en los pacientes en los que podría ser riesgoso (enfermedad cardiovascular grave, asma, etc.). El atracurio tiene mínimos efectos cardíacos y no contrarrestará la bradicardia o la estimulación vagal inducida por otros agentes. El uso de bloqueantes neuromusculares debe ser hecho con extrema cautela, o directamente no usarlo, en pacientes que sufren miastenia gravis. El atracurio no tiene acción analgésica o sedante/anestésica.

No se sabe si esta droga es excretada por leche. La seguridad para su uso en madres en lactancia no ha sido establecida.

Efectos adversos

Los efectos adversos clínicamente significativos son bastante poco frecuentes en los pacientes (<1% en las personas) que reciben la dosis recomendada de atracurio y, por lo general, son secundarios a la liberación de histamina. Éstos pueden incluir: reacciones alérgicas, bloqueo inadecuado o prolongado, hipotensión por vasodilatación, bradicardia, taquicardia, disnea, espasmo broncolaríngeo, erupción cutánea, urticaria y reacción en el sitio de inyección. Los pacientes que desarrollan hipotensión suelen tener una enfermedad cardiovascular preexistente.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las posibilidades de sobredosificación pueden ser minimizadas controlando la respuesta de movimientos musculares a la estimulación de los nervios periféricos. Con la sobredosis, aumenta el riesgo de hipotensión y liberación de histamina así como también de un prolongado bloqueo.

Más allá del tratamiento conservador (ventilación mecánica, O₂, líquidos, etc.), la reversión del bloqueo puede ser llevada a cabo por medio de la administración de una anticolinesterasa (edrofonio, fisostigmina o neostigmina) junto con un anticolinérgico (atropina o glucopirrolato). Por lo general, la reversión se intenta (en las personas) aproximadamente 20-35 minutos después de la dosis inicial o 10-30 minutos después de una dosis de mantenimiento. En la mayoría de los casos, la reversión es completa dentro de los 8-10 minutos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo atracurio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

Los siguientes agentes pueden favorecer el bloqueo neuromuscular del atracurio:

- ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS (gentamicina, etc.)
- ANESTÉSICOS GENERALES (enflurano, isoflurano, halotano)

- BACITRACINA, POLIMIXINA B (administración sistémica)
- **PROCAINAMIDA**
- **QUINIDINA**
- I LITIO
- SALES DE MAGNESIO
- ANTICONVULSIVANTES (fenitoina, carbamacepina). Se ha documentado que ambas drogas disminuyen los efectos y la duración de los bloqueantes neuromusculares.
- OTROS RELAJANTES MUSCULARES. Pueden causar un efecto sinergístico o antagónico.
- SUCCINILCOLINA. Puede acelerar el inicio de la acción y favorece las acciones bloqueantes neuromusculares del atracurio. No administrar atracurio hasta que el efecto de la succinilcolina hava disminuido.

Posologías

E CANINOS:

- a) Dosis de inducción: 0,22 mg/kg IV; administrar 1/10 a 1/6 de esta dosis inicial como "ataque", seguida 4-6 minutos más tarde por el resto de la dosis y los agentes sedantes/hipnóticos.
 La dosis intraquirúrgica es 0,11 mg/kg IV (Mandsager, 1988).
- b) Después de la premedicación con acepromacina y/o meperidina, administrar 0,5 mg/kg IV como dosis inicial. Inducir la anestesia con tiopental o metohexital; posteriormente mantener la anestesia mediante intubación endotraqueal con óxido nitroso:oxígeno (2:1) y halotano (0,5%), usando ventilación controlada. Se pueden administrar dosis adicionales de atracurio 0,2 mg/kg IV (Jones, 1985b).
- c) Para aumentar el bloqueo neuromuscular durante una cirugía corneal: 0,15 mg/kg IV (Nasisse, 2004).
- d) Como relajante muscular para facilitar la intubación en pacientes con grave trauma romo: comenzar por vía IV con acepromacina 0,01 mg/kg más butorfanol 0,1 mg/kg más ketamina 1 mg/kg. Si el paciente requiere ser intubado, administrar atracurio 0,25 mg/kg IV (Crowe, 2004).
- e) Para la inducción de la parálisis de los músculos respiratorios durante una ventilación mecánica: dosis de ataque, 0,2-0,5 mg/kg IV y después de haber transcurrido 5 minutos mantener una infusión constante de 3-9 μg/kg/min. Usar dextrosa al 5% en agua o cloruro de sodio al 0,9% como diluyente; no mezclar con otras drogas. Controlar la función respiratoria y cardiovascular (Dhupa, 2005).

FELINOS:

- a) Dosis de inducción: 0,22 mg/kg IV; dar 1/10 a 1/6 de la dosis inicial como "ataque", y 4-6 minutos más tarde administrar el resto de la dosis y los agentes sedantes/hipnóticos. Dosis intraquirúrgica: 0,11 mg/kg IV (Mandsager, 1988).
- b) Para la inducción de la parálisis de los músculos respiratorios durante la ventilación mecánica: dosis de ataque, 0,2-0,5 g/kg IV; después de transcurridos 3-5 minutos comenzar con la dosis de mantenimiento como infusión intravenosa constante a razón de 0,37 μg/kg/min. Usar dextrosa al 5% en agua o cloruro de sodio al 0,9% como diluyente; no mezclar con otras drogas. Se debe mantener el control respiratorio y cardiovascular (Dhupa, 2005).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Conejos: para la parálisis en cirugía perioftálmica: 0,1 mg/kg (Ivey y Morrisey, 2000).

- EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS):
 - a) Dosis intraquirúrgica: 0,055 mg/kg IV (Mandsager, 1988).

Controles

- Nivel de bloqueo neuromuscular.
- Frecuencia cardíaca.

Información al cliente

 Esta droga sólo debe ser utilizada por profesionales familiarizados con su aplicación.

Química/Sinónimos

El atracurio, un bloqueante neuromuscular no despolarizante sintético, es un diéster bicuaternario no colina estructuralmente similar a la metocurina y la tubocurarina. Se presenta como un polvo blanco a amarillento pálido; 50 mg son solubles en 1 ml de agua; 200 mg son solubles en 1 ml de alcohol, y 35 mg son solubles en 1 ml de solución salina normal.

El besilato de atracurio puede ser también conocido como: 33A74, atracurio besilato, BW-33A, Abbottracurium®, Atracur®, Faulcurium®, Ifacur®, Laurak®, Mycurium®, Relatrac®, Sitrac®, Trablok®, Tracrium® o Tracur®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La formulación inyectable disponible en el comercio se presenta como una solución transparente e incolora y es una solución estéril de la droga en agua estéril para inyección. Su pH es de 3,25-3,65. El atracurio inyectable debe ser almacenado en el refrigerador y protegido del congelamiento. A temperatura ambiente, se produce una pérdida de aproximadamente el 5% de potencia cada mes; cuando se refrigera, se produce una pérdida de potencia del 6% por año.

El atracurio es **compatible** con las soluciones IV estándares pero a pesar de que es estable durante 8 horas en una solución de Ringer lactato, la degradación se produce con rapidez. No debe ser mezclado en el mismo sachet o jeringa ni administrar a través de la misma aguja con drogas alcalinas (por ej., barbitúricos) o soluciones alcalinas (bicarbonato de sodio) ya que puede ocurrir una precipitación. Es **incompatible** con propofol, diazepam, tiopental, aminofilina, cefazolina, heparina, ranitidina y nitroprusiato de sodio.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Besilato de atracurio (inyectable): 10 mg/ml en frascos monodosis con 5 ml y multidosis con 10 ml; *Tracrium*® (GlaxoWellcome); Atracurium Besylate (Bedford Labs); (Rx).

ATROPINA, SULFATO DE

ANTICOLINÉRGICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Prototipo de agente antimuscarínico usado para varias indicaciones (bradicardia, premedicación, antídoto, etc.).
- ▶ Contraindicado en condiciones en las que los efectos anticolinérgicos serían perjudiciales (glaucoma de ángulo estrecho, taquicardia, íleo, obstrucción urinaria, etc.).
- ▶ Los efectos adversos se relacionan con la dosis y tienen una naturaleza anticolinérgica: 1) secreciones secas, 2) bradicardia inicial y luego taquicardia, 3) lentitud en la actividad motora de los tractos intestinal y urinario, y 4) midriasis/cicloplejía.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Las principales indicaciones en veterinaria para la administración sistémica de atropina incluyen:

- Preanestésico para prevenir o reducir las secreciones en el tracto respiratorio.
- Tratar la bradicardia sinusal, el paro sinoatrial y el bloqueo atrioventricular incompleto.
- Diferenciar entre una bradicardia mediada por el vago o de otras causas.
- Como un antídoto para la sobredosis de agentes colinérgicos (por ej., fisostigmina, etc.).
- Como un antídoto para organofosforados, carbamato, hongos muscarínicos, intoxicación con algas azul-verdes.
- Hipersialismo.
- Tratamiento de la enfermedad broncoconstrictiva.

Farmacología/Acciones

La atropina, como otros agentes antimuscarínicos, inhibe de manera competitiva a la acetilcolina u otros estimulantes colinérgicos en los sitios neuroefectores parasimpáticos posganglionares. Altas dosis pueden bloquear a los receptores nicotínicos en los ganglios autonómicos y en las uniones neuromusculares. Los efectos farmacológicos están relacionados con la dosis. A bajas dosis, serán inhibidas la salivación, las secreciones bronquiales y el sudor (no en caballos). A una dosis sistémica moderada, la atropina dilata e inhibe la acomodación de la pupila y aumenta la frecuencia cardíaca. En dosis altas, disminuye la motilidad de los tractos urinario y gastrointestinal. Dosis muy altas inhiben la secreción gástrica.

Farmacocinética

El sulfato de atropina es bien absorbido después de la administración oral, IM, por inhalación o por intubación endotraqueal. Después de la administración IV, el efecto máximo sobre la frecuencia cardíaca ocurre en 3-4 minutos.

La atropina se distribuye bien a través de todo el cuerpo y cruza hacia el SNC, la placenta y también puede distribuirse en la leche alcanzando pequeñas cantidades.

La atropina es metabolizada en el hígado y excretada por orina. Aproximadamente el 30-50% de una dosis se excreta sin cambios por orina. La vida media plasmática en las personas es de 2-3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La atropina está contraindicada en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, sinequias (adherencias) entre el iris y el cristalino, hipersensibilidad a las drogas anticolinérgicas, taquicardias secundarias a tirotoxicosis o insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, estado cardíaco inestable durante una hemorragia aguda, enfermedad obstructiva gastrointestinal, íleo paralítico, colitis ulcerativa grave, uropatía obstructiva y miastenia gravis (a menos que sea usada para revertir efectos muscarínicos adversos del tratamiento). La atropina puede agravar algunos signos vistos con la toxicidad por amitraz, lo que conduce a hipertensión y a una mayor inhibición de la peristalsis.

Los agentes antimuscarínicos deben ser usados con extrema cautela en pacientes con infecciones gastrointestinales conocidas o sospechadas. La atropina, u otro agente antimuscarínico, puede disminuir la motilidad gastrointestinal y prolongar la retención del agente o la toxina causal, dando lugar a la prolongación de los signos clínicos. Los agentes antimuscarínicos también deben ser usados con gran cuidado en los pacientes con neuropatía autonómica.

Estos agentes deben ser empleados con atención en la enfermedad hepática o renal, en gerontes o en pacientes pediátricos, o ante hipertiroidismo, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, taquiarritmias, hipertrofia prostática o reflujo esofágico. La administración sistémica de atropina debe ser usada con cuidado en caballos, ya que este fármaco puede disminuir la motilidad intestinal e inducir cólico en los animales susceptibles. También puede reducir la dosis arritmogénica de la epinefrina. El uso de la atropina en los bovinos puede provocar inapetencia y estasis ruminal, lo que puede persistir durante varios días.

Cuando es usado en animales para consumo a la dosis de 0,2 mg/kg, el FARAD recomienda un tiempo de retiro del medicamento de 28 días para la faena y de 6 días para el ordeñe (Haskell, Payne y col., 2005).

Efectos adversos

Los efectos adversos son, básicamente, extensiones de los efectos farmacológicos de la droga y, por lo general, se relacionan con la dosis. A la dosis usual, los efectos tienden a ser leves en pacientes relativamente sanos. Los efectos más graves tienden a ocurrir con dosis altas o tóxicas. A nivel gastrointestinal pueden incluir boca seca (xerostomía), disfagia, constipación, vómitos y sed. Los efectos genitourinarios son retención urinaria o vacilación para orinar. Sobre el SNC pueden presentarse estimulación, somnolencia, ataxia, convulsiones, depresión respiratoria, etc. Los efectos oftálmicos incluyen visión borrosa, dilatación pupilar, cicloplejía y fotofobia. Los efectos cardiovasculares comprenden taquicardia sinusal (a altas dosis), bradicardia (en un primer momento o a muy bajas dosis), hipertensión, hipotensión, arritmias (complejos ectópicos) e insuficiencia circulatoria.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la se-

guridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.) El uso de la atropina durante la preñez puede causar taquicardia fetal.

Sobretoxicidad/Toxicidad aguda

Para los signos o síntomas de toxicidad por atropina véase la sección Efectos adversos. Ante una ingestión reciente, se puede necesitar vaciar el contenido intestinal y administrar carbón activado y catárticos salinos. El tratamiento es de soporte y sintomático. No usar fenotiacinas, ya que pueden contribuir con los efectos anticolinérgicos. Se deben instituir la fluidoterapia y el tratamiento estándar para un shock.

El uso de la fisostigmina es controvertido y es probable que deba quedar reservado para aquellos casos en los que el paciente exhibe extrema agitación y hay riesgo de lastimarse a sí mismo o a otros, o cuando las taquicardias supraventricular o sinusal son graves o están poniendo en peligro la vida del animal. La dosis usual de la fisostigmina en las personas es de 2 mg IV lenta (para un adulto tamaño promedio). Si no hay respuesta, se puede repetir a los 20 minutos hasta revertir los efectos antimuscarínicos tóxicos o que tomen lugar los efectos colinérgicos. La dosis pediátrica en medicina humana es de 0,02 mg/kg IV lenta (repetir cada 10 minutos, tal como se mencionó anteriormente) y puede ser una elección razonable para el tratamiento inicial en los pequeños animales. Los efectos adversos de la fisostigmina (broncoconstricción, bradicardia, convulsiones) pueden ser tratados con dosis pequeñas de atropina por vía IV.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo atropina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

Las siguientes drogas pueden favorecer la actividad o la toxicidad de la atropina y sus derivados:

- **AMANTADINA**
- AGENTES ANTICOLINÉRGICOS (otros)
- **RELAJANTES MUSCULARES ANTICOLINÉRGICOS**
- ANTIHISTAMÍNICOS (por ej., difenhidramina)
- DISOPIRAMIDA
- MEPERIDINA
- **FENOTIACINAS**
- PROCAINAMIDA
- PRIMIDONA
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., amitriptilina, clomipramina)
- AMITRAZ. La atropina puede agravar algunos signos vistos con la toxicidad por amitraz, conduciendo a hipertensión y a una mayor inhibición de la peristalsis.
- ANTIÁCIDOS. Pueden disminuir la absorción oral de la atropina; administrar la atropina vía oral al menos 1 hora antes de dar un antiácido por esa ruta.
- **CORTICOSTEROIDES** (uso prolongado). Pueden aumentar la presión intraocular.
- DIGOXINA (disolución lenta). La atropina puede aumentar los niveles séricos de digoxina; usar tabletas de digoxina regular o líquido oral.

- **KETOCONAZOL**. El aumento del pH gástrico puede disminuir la absorción gastrointestinal; administrar la atropina oral 2 horas después del ketoconazol.
- METOCLOPRAMIDA. La atropina y sus derivados pueden antagonizar las acciones de la metoclopramida.

Posologías

CANINOS:

Como adyuvante preanestésico:

- a) 0,022-0,044 mg/kg IM o SC (Muir).
- b) 0,074 mg/kg IV, IM o SC (prospecto incluido en el envase; *Atropine Injectable S.A.* Fort Dodge).
- c) 0,02-0,04 mg/kg SC, IM o IV (Morgan, 1988).

Para el tratamiento adyuvante de bradicardias, bloqueo atrioventricular incompleto, etc.:

- a) 0,022-0,044 mg/kg IM, SC o IV, según sea necesario; o 0,04 mg/kg, oral, 3 a 4 veces por día (Morgan, 1988).
- b) 0,02-0,04 mg/kg IV o IM (Russell y Rush, 1995).

Para diferenciar una bradiarritmia vagal de una bradiarritmia no vagal (prueba de la respuesta a la atropina):

SEGÚN RISHNIW. 1) Registro electrocardiográfico basal; 2) administrar 0,04 mg/kg de atropina IV; 3) esperar 15 minutos; 4) hacer un registro electrocardiográfico durante un mínimo de 2 minutos (usar un registro en velocidad lenta); si la respuesta es incompleta, repetir los pasos 2 a 4. La taquicardia sinusal persistente con una frecuencia superior a 140 latidos/minuto es la respuesta esperada en la mayoría de los perros con bradicardia vagal.

SEGÚN KITTLESON. 1) Registro electrocardiográfico basal; 2) administrar 0,04 mg/kg de atropina SC; 3) esperar 30 minutos; 4) registro electrocardiográfico durante un mínimo de 2 minutos (usar registro de velocidad lenta). Una taquicardia sinusal persistente superior a 140 latidos/minuto es la respuesta esperada en la mayoría de los perros con bradicardia vagal (Rishniw y Kittleson, 2007).

Para el tratamiento de la toxicidad colinérgica:

- a) 0,2-2 mg/kg; administrar 1/4 de la dosis IV y el resto por vía SC o IM (Morgan, 1988),
- b) 0,2-0,5 mg/kg; 1/4 de la dosis por vía IV y el resto IM o SC (Firth, 2000).

Para el tratamiento de la broncoconstricción:

a) 0,02-0,04 mg/kg para una duración del efecto de 1-1,5 horas (Papich, 1986).

FELINOS:

Como adyuvante preanestésico:

- a) 0,022-0,044 mg/kg IM o SC (Muir).
- b) 0,074 mg/kg IV, IM o SC (prospecto incluido en el envase; Atropine Injectable S.A. Fort Dodge).
- c) 0,02-0,04 mg/kg SC, IM o IV (Morgan, 1988).

Para el tratamiento de bradicardias:

- a) 0,022-0,044 mg/kg IM, SC o IV, según sea necesario; o 0,04 mg/kg, oral, 3-4 veces por día (Morgan, 1988).
- b) 0,02-0,04 mg/kg SC, IM o IV cada 4-6 horas (Miller, 1985). Para el tratamiento de la toxicidad colinérgica:
- a) 0,2-2 mg/kg; administrar 1/4 de la dosis IV y el resto por vía SC o IM (Morgan, 1988).
- b) 0,2-0,5 mg/kg; 1/4 de la dosis por via IV y el resto IM o SC (Post y Keller, 2000).

HURONES.

 a) Como premedicación: 0,05 mg/kg SC o IM (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para la prevención de la bradicardia y para disminuir las secreciones de las vías aéreas: 0,04-2 mg/kg; repetir cada 10-15 minutos, según sea necesario, para producir midriasis.
- b) Para el tratamiento de la intoxicación con organofosforados: 10 mg/kg SC cada 20 minutos (Ivey y Morrisey, 2000).

BOVINOS:

Nota: cuando se utiliza en animales para consumo a una dosis de 0,2 mg/kg, la FARAD recomienda un tiempo de retiro de 28 días para faena y 6 días para ordeñe (Haskell, Payne y col., 2005).

Como preanestésico:

a) Debido a la falta de una eficacia extendida y a la posibilidad de reacciones adversas, la atropina no es usada como rutina como un agente preoperatorio en los rumiantes. Si se desea usarlo, se ha sugerido 0,06-0,12 mg/kg IM (Thurmon y Benson, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de la hipersensibilidad bovina:

 a) 1 g por vaca, 1 vez por día, seguido por 0,5 g/vaca dividido en 2-3 días (la vía de administración no fue especificada) (Manning y Scheidt, 1986).

Para el tratamiento de la toxicidad colinérgica (organofosforados):

 a) 0,5 mg/kg (dosis promedio); dar 1/4 de la dosis por vía IV y el resto por vía SC o IM; se puede repetir cada 3-4 horas durante 1-2 días (Bailey, 1986).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)

Para el tratamiento de la bradiarritmia debido a aumento del tono parasimpático:

- a) 0,01-0,02 mg/kg IV (Mogg, 1999).
- b) 0,045 mg/kg, vía parenteral (Hilwig, 1987).

Como broncodilatador:

- a) 5 mg IV para un animal de 400-500 kg (Beech, 1987).
- b) 5-7 mg/kg IV para un caballo de 450 kg puede servir como una medicación de rescate en casos con grave obstrucción de las vías aéreas, pero tiene una corta duración de acción (0,5-2 horas) y efectos adversos (íleo, toxicidad en SNC, taquicardia, aumento de la secreción mucosa e impedimento de la depuración mucociliar), lo que limita su uso a una sola dosis de rescate (Rush, 2006b).

Para la intoxicación por organofosforados:

- a) Aproximadamente 1 mg/kg dado a efecto, IV (considerar midriasis y ausencia de salivación como punto final del tratamiento); se puede repetir cada 1,5-2 horas por vía SC, tantas veces como se requiera (Oehme, 1987).
- b) 0,22 mg/kg; 1/4 de la dosis se administra IV y el resto por vía SC o IM (prospecto incluido en el envase; Atropine Injectable L.A. - Fort Dodge).

PORCINOS:

La dosis del equino puede ser utilizada para iniciar el tratamiento de la toxicidad por organofosforados en los cerdos.

Como adyuvante preanestésico:

a) 0,04 mg/kg IM (Thurmon y Benson, 1986).

OVINOS/CAPRINOS:

Como preanestésico:

a) Debido a la falta de una eficacia extendida y a la posibilidad de reacciones adversas, la atropina no se usa como rutina como un agente preoperatorio en los rumiantes. Si se desea emplearlo, se ha sugerido 0,15-0,3 mg/kg IM (Thurmon y Benson, 1986).

Para el tratamiento de la intoxicación con organofosforados:

a) Usar la dosis enunciada en bovinos.

AVES:

Para la intoxicación con organofosforados:

- a) 0,1-0,2 mg/kg IM o SC, según sea necesario (Clubb, 1986).
- b) 0,2 mg/kg IM, cada 3-4 horas, según sea necesario; se administra 1/4 de la dosis inicial. Usar con pralidoxima (no en rapaces) 10-20 mg/kg/8-12 horas IM, según sea necesario. No usar pralidoxima en la intoxicación con carbamatos.

Para ayudar al diagnóstico de intoxicación con organofosforados (junto con la historia, los signos clínicos, etc.) en las aves que presentan bradicardia, se puede administrar atropina 0,02 mg/kg IV; si la bradicardia no revierte se puede considerar intoxicación con organofosforados (LaBond, 2006).

Como preanestésico:

a) 0,04-0,1 mg/kg IM o SC, única dosis (Clubb, 1986).

REPTILES:

Para la intoxicación con organofosforados en la mayoría de las especies:

- a) 0,1-0,2 mg/kg SC o IM, según sea necesario (Gauvin, 1993). Para el ptialismo en tortugas:
- a) 0,05 mg/kg (50 μg/kg) SC o IM, 1 vez por día (Gauvin, 1993).

Controles

Dependen de la dosis y la indicación:

- Frecuencia y ritmo cardíacos.
- Sed/apetito; capacidad de micción/defecación.
- Sequedad en la boca y secreciones.

Información al cliente

- La administración parenteral de atropina es realizada mejor por personal profesional y cuando se dispone de controles cardíacos adecuados.
- Si el animal está recibiendo atropina por vía sistémica, permitirle libre acceso al agua e incitarlo a beber si la boca seca es un problema.

Química/Sinónimos

El sulfato de atropina, un agente antimuscarínico aminoterciario protatipo, deriva de la atropina presente en la naturaleza. Es una mezcla racémica de d-hiosciamina y l-hiosciamina. La forma "l" es la activa mientras que la forma "d" prácticamente no tiene efecto antimuscarínico. El sulfato de atropina se presenta como cristales incoloros e inodoros o como un polvo cristalino blanquecino. Un gramo de sulfato de atropina es soluble en, aproximadamente, 0,5 ml de agua, 5 ml de alcohol o 2,5 ml de glicerina. Las soluciones acuosas son prácticamente neutras o sólo ligeramente ácidas. Las formulaciones inyectables disponibles en el comercio pueden tener el pH regulado a 3-6,5.

La atropina puede ser también conocida como: dl-hiosciamina. El sulfato de atropina también puede ser conocido como: atrop. sulph., atropina-sulfato o atropini sulfas; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El sulfato de atropina en tabletas o en tabletas solubles debe ser almacenado en recipientes bien cerrados a temperatura ambiente (15-30 °C). El sulfato de atropina inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente, evitando el congelamiento.

El sulfato de atropina inyectable es compatible con los siguientes agentes: clorhidrato de benzquinamida, tartrato de butorfanol, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de cimetidina (no con pentobarbital), dimenhidrinato, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de dobutamina, droperidol, citrato de fentanilo, glicopirrolato, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de hidroxicina (también con meperidina), clorhidrato de meperidina, sulfato de morfina, clorhidrato de nalbufina, lactato de pentazocina, pentobarbital sódico (durante 5 minutos, no 24 horas), perfenacina, edisilato de proclorperacina, clorhidrato de promectacina (también con meperidina) y bromhidrato de escopolamina.

El sulfato de atropina es incompatible con el bitartrato de norepinefrina, bitartrato de metaraminol, metohexital sódico y bicarbonato de sodio. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con una referencia de la especialidad para la obtención de información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Sulfato de atropina (inyectable): 0,54 mg/ml; *Atroject*® (Vetus), *Atropine S.A*® (Butlere, genéricos (varios); (Rx).

Sulfato de atropina (inyectable): 15 mg/ml (para el tratamiento de la intoxicación con organofosforados) en un frasco con 100 ml; *Atropine L.A.*® (Butler), (RXV); genéricos (varios); (Rx).

La atropina está aprobada para su uso en perros, gatos, caballos, bovinos, ovinos y cerdos en los Estados Unidos. No hay un tiempo de retiro obligatorio cuando se utiliza en animales destinados a consumo en los EE.UU. pero la FARAD recomienda tiempos de 28 días previo a la faena y de 6 días previo al ordeñe (Haskell, Payne y col., 2005). En el Reino Unido, el tiempo de retiro previo a faena en bovinos, ovinos y porcinos es 14 días cuando es usado como antimuscarínico y 28 días cuando es empleado como antídoto; para el ordeñe, esos tiempos son de 3 días y 6 días respectivamente. Para obtener pautas acerca de los tiempos de retiro contactar con FARAD (véanse los números telefónicos y los sitios web en el Apéndice).

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sulfato de atropina (inyectable):

0,05 mg/ml en jeringas con 5 ml; *Atropine Sulfate* (Hospira); (Rx). 0,1 mg/ml en jeringas con 5 y 10 ml; *Atropine Sulfate* (Hospira); (Rx).

0,3 mg/ml en frascos con 1 y 30 ml; genéricos; (Rx).

0,4 mg/ml en ampollas con 1 ml y frascos con 1, 20 y 30 ml; genéricos; (Rx).

0,5 mg/ml en frascos con 1 y 30 ml y jeringas con 5 ml; genéricos (Rx). 0,8 mg/ml en ampollas de 0,5 y 1 ml y jeringas con 0,5 ml; genéricos; (Rx).

1 mg/ml en ampollas y frascos con 1 ml y jeringas con 10 ml; genéricos; (Rx).

0,5, 1 y 2 mg en autoinyectores prellenados; AtroPen® (Meridian Medical Technologies); (Rx).

Sulfato de atropina en tabletas:

0,4 mg; Sal-Tropine® (Hope); (Rx).

Véase también la monografía de sulfato de atropina para uso oftálmico en el Apéndice. El sulfato de atropina en gotas oftálmicas ha sido utilizado por vía oral para disminuir la secreción oral excesiva en pacientes humanos.

AURANOFIN

Ridaura®

INMUNOSUPRESOR ORAL (SALES DE ORO)

Consideraciones al recetar

- Oro administrado por vía oral; usado para el pénfigo y la poliartritis idiopática en perros y gatos.
- Puede ser bastante tóxico y costoso, y se requieren controles intensos y continuos; las dosificaciones deben ser preparadas a partir de cápsulas con 3 mg.
- ▶ Es probable que sea menos tóxico pero también menos eficaz que el oro inyectable.
- Se lo considera contraindicado en el lupus eritematoso sistémico (lo exacerba).
- Conocido teratógeno y maternotóxico.
- Posible toxicidad renal, hepática y gastrointestinal; se ha observado el desarrollo de trombocitopenia inmunomediada dependiente de la dosis y anemia hemolítica o leucopenias.

Usos/Indicaciones

El auranofin ha sido utilizado para el tratamiento de la poliartritis idiopática y el pénfigo foliáceo en perros y gatos. Varios veterinarios informan que a pesar de que el auranofin puede ser menos tóxico, también es menos eficaz que la formulación de oro inyectable (aurotioglucosa).

Farmacología/Acciones

El auranofin es una sal de oro disponible para administración oral. El oro tiene efectos antiinflamatorios, antirreumáticos, inmunomoduladores y antimicrobianos (in vitro). Los mecanismos exactos para estas acciones no son bien comprendidos. El oro es captado por los macrófagos en los que inhibe la fagocitosis y puede inhibir la actividad enzimática lisosomal. El oro también inhibe la liberación de histamina y la producción de prostaglandinas. A pesar de que el oro tiene efectos antimicrobianos in vitro, no tiene utilidad clínica con este propósito. El auranofin suprime a las células T colaboradoras sin afectar a la población de células T supresoras.

Farmacocinética

A diferencia de otras sales de oro, el auranofin es absorbido cuando se da por vía oral (20-25% del oro), principalmente a nivel del intestino delgado y grueso. En contraste con otras sales de oro, sólo se une en moderada cantidad a las proteínas plasmáticas (los otros compuestos de oro lo hacen en gran cantidad). El auranofin cruza la placenta y se distribuye en la leche materna. Los tejidos con más altos niveles de oro son los riño-

nes, el bazo, los pulmones, las adrenales y el hígado. El acúmulo de oro no parece producirse, a diferencia de lo que ocurre con las sales de oro administradas por vía parenteral. Alrededor del 15% de una dosis administrada (60% de la dosis absorbida) es excretado a través de los riñones y el resto lo hace con las heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El auranofin sólo debe ser administrado a animales en los que otros tratamientos menos costosos y tóxicos han sido inefectivos y tanto el veterinario como el propietario deben conocer los posibles obstáculos del tratamiento con auranofin y tienen que aceptar los riesgos y los costos asociados. Las sales de oro están contraindicadas en el lupus eritematoso sistémico, ya que pueden exacerbar los signos asociados con esta enfermedad.

Efectos adversos

En los perros se ha observado el desarrollo de trombocitopenia inmunomediada, anemia hemolítica o leucopenias, todas relacionadas con la dosis. La suspensión del tratamiento y la administración de esteroides es el manejo recomendado. El auranofin tiene una mayor incidencia de trastornos gastrointestinales dependientes de la dosis (en particular diarrea) en los perros en comparación con los productos inyectables. La suspensión de la droga o la disminución de la dosis suele resolver el problema. La toxicidad renal, manifestada por proteinuria, es posible al igual que la hepatotoxicidad (aumento de las enzimas hepáticas). Estos efectos son menos probables que los gastrointestinales o los hematológicos. La dermatosis y las úlceras corneales también han sido asociadas con el tratamiento con auranofin.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se ha demostrado que el auranofin es teratogénico y maternotóxico en los animales de laboratorio; no debe ser usado durante la preñez, a menos que los propietarios acepten los posibles riesgos de su uso. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Lo estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Después de la administración de auranofin, el oro es excretado por la leche en los roedores. Aparecen cantidades traza en el suero y en los eritrocitos de las crías en lactancia. Como esto puede causar efectos adversos en estas crías, se recomienda utilizar sustitutos lácteos si la madre está recibiendo auranofin. Debido a que el oro es excretado con lentitud, la persistencia en la leche ocurrirá aun cuando la administración de la droga se haya suspendido.

Sobredosificación/Toxicidad agua

Se dispone de muy pocos datos. La dosis letal mínima por vía oral en las ratas es de 30 mg/kg. Después de una sobredosis aguda por vía oral se recomienda realizar el vaciamiento intestinal, cuando sea aplicable. Se han usado agentes quelantes (por ej., penicilamina, dimercaprol) para las intoxicaciones graves, pero esto es controvertido. Una persona que tomó una sobredosis en 10 días, desarrolló varias secuelas neurológicas pero el paciente mostró (después de 3 meses) una completa recuperación posterior a la suspensión de la administración de la droga y a la terapia quelante.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo auranofin, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES CITOTÓXICOS (incluyendo altas dosis de corticosteroides). La seguridad del auranofin cuando es usado junto con estos agentes no ha sido establecida; emplear con cautela.
- PENICILAMINA o DROGAS ANTIPALÚDICAS. Su uso con sales de oro no se recomienda debido al posible aumento de la toxicidad hematológica o renal.

Consideraciones de laboratorio

■ En las personas, la respuesta a las pruebas cutáneas de tuberculina pueden verse realzadas; la importancia en veterinaria no está clara.

Posologías

CANINOS:

- a) Para las artropatías y las dermatopatías inmunomediadas: 0,05-0,2 mg/kg (hasta 9 mg/día, dosis total), oral, cada 12 horas (Vaden y Cohn, 1994; Kohn, 2003).
- Para el tratamiento del complejo pénfigo (con corticosteroides): 0,12-0,2 mg/kg, 2 veces por día (White, 2000).

FELINOS:

a) Como droga de rescate para el pénfigo felino o para la dermatosis idiopática y la pododermatitis/estomatitis de células plasmáticas: 0,2-0,3 mg/kg, 2 veces por día; debe ser reformulado para dosificar en forma segura (Morris, 2004).

Controles

Se deben realizar los siguientes controles previo al tratamiento y luego 1 vez por mes durante 2-3 meses y después mes por medio.

- Pruebas de función renal y hepática (incluyendo análisis de orina).
- Hemograma con recuento plaquetario; nota: la eosinofilia puede indicar reacciones inminentes.

Información al cliente

- Los clientes deben comprender que se pueden requerir varios meses antes de poder ver una respuesta positiva.
- Es necesario discutir, previo al inicio del tratamiento, la necesidad de realizar un esquema de dosificación de 2 veces por día, los costos asociados y los posibles efectos adversos.

Química/Sinónimos

El auranofin es un compuesto de oro administrado por vía oral que se presenta como un polvo cristalino blanco e inodoro. Es ligeramente hidrosoluble y es soluble en alcohol. El auranofin contiene 29% de oro.

El auranofin también puede ser conocido como: SKF-39162, SKF-D-39162, Crisinor®, Crisofin®, Goldar®, Ridaura® o Ridauran®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar las cápsulas en recipientes bien cerrados y resistentes a la luz, mantenidos a temperatura ambiente. Una vez fabricadas, se les asigna a las cápsulas una fecha de vencimiento de 4 años.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Auranofin (cápsulas): 3 mg; Ridaura® (SK-Beecham); (Rx).

Aurotioglucosa - véase Oro, sales de (inyectables)

AZAPERONA

Stresnil®

TRANQUILIZANTE DEL GRUPO DE LAS BUTIROFENONAS

Consideraciones al recetar

- ▶ Tranquilizante derivado de las butirofenonas para cerdos; también usado en animales salvajes.
- No administrar por vía IV; los cerdos no deben ser molestados en los 20 minutos posteriores a la inyección.
- No tiene actividad analgésica.
- Puede causar amontonamiento, salivación y temblores transitorios.

Usos/Indicaciones

La azaperona está oficialmente indicada para el control de la agresividad cuando se reagrupan cerdos destetados o para engorde que pesan hasta 36,4 kg (prospecto incluido en el envase; *Stresnil*® -*P/M*; Mallinckrodt). También se usa en la práctica clínica como un tranquilizante general para cerdos, para permitir que cerdas agresivas acepten a los lechoncitos y como un agente prequirúrgico previo a una anestesia general o a una cesárea con anestesia local.

La azaperona ha sido utilizada como un neuroléptico en caballos, pero algunos de estos animales desarrollan efectos adversos (sudoración, temblores musculares, reacción de pánico, excitación neurológica) y la administración IV ha producido una hipotensión arterial significativa. Debido a estos efectos, la mayoría de los veterinarios evitan su aplicación en equinos.

Farmacología/Acciones

Las butirofenonas causan tranquilización y sedación (esta última puede ser inferior a la observada con las fenotiacinas), actividad antiemética, reducción de la actividad motora e inhibición de las catecolaminas (dopamina, norepinefrina) en el SNC. La azaperona parece tener mínimos efectos sobre la ventilación y puede provocar cierto grado de inhibición sobre las acciones depresoras respiratorias de los anestésicos generales. En los cerdos, posterior a la inyección IM, se ha observado una leve reducción de la presión sanguínea arterial, aparentemente debido a un leve bloqueo alfa-adrenérgico. Se ha demostrado que la azaperona evita el desarrollo de la hipertermia maligna inducida por el halotano en los cerdos susceptibles. Estudios preliminares han sugerido que los efectos de las butirofenonas pueden ser antagonizados por la 4-aminopiridina.

Farmacocinética

Se ha encontrado mínima información acerca de los parámetros farmacocinéticos reales, pero se considera que la droga tiene un muy rápido inicio de acción después de la inyección IM en cerdos (5-10 minutos) con un efecto máximo a los 30 minutos, aproximadamente, posterior a la inyección. Tiene una duración de acción de 2-3 horas en los cerdos jóvenes y de 3-4 horas en los adultos. La droga es metabolizada en el hígado, siendo excretado un 13% por materia fecal. A las 16 horas posteriores a la administración de una dosis, se ha eliminado prácticamente toda la droga del cuerpo; sin embargo, en el Reino Unido se ha asignado un tiempo de retiro previo a la faena de 10 días.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Cuando se usa siguiendo las instrucciones, los fabricantes informan que no existen contraindicaciones (más allá del tiempo de retiro previo a faena). No debe ser administrada por vía IV ya que los cerdos pueden manifestar una fase excitatoria significativa. Evitar su uso en condiciones muy frías, ya que puede producirse un colapso cardiovascular secundario a una vasodilatación periférica.

No exceder la dosis recomendada en los verracos ya que la droga puede causar extrusión peneana.

Debido a que los cerdos barrigones vietnamitas pueden tener una absorción demorada por el secuestro de la droga en la grasa corporal, redosificar con extrema cautela; se han producido muertes después de la redosificación excesiva.

Efectos adversos

En los cerdos se ha documentado la presentación de salivación amontonamiento, jadeo y temblores transitorios. Los cerdos deben permanecer sin molestarlos después de la inyección (durante aproximadamente unos 20 minutos) hasta que se hayan expresado los efectos completos de la droga; las molestias provocadas durante este período puede causar excitación.

La azaperona tiene mínimos efectos analgésicos y no es un sustito de una anestesia o una analgesia apropiada. La dosis de 1 mg/kg puede causar la extrusión peneana en los verracos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis (>1 mg/kg) en los verracos puede causar extrusión peneana y daño concomitante.

Interacciones medicamentosas

No se han documentado interacciones específicas para la azaperona. Las siguientes interacciones medicamentosas han sido informadas en relación con compuestos muy relacionados (haloperidol, droperidol):

■ DEPRESORES DEL SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos, etc.). Pueden causar una depresión aditiva del SNC al ser usados conjuntamente con butirofenonas.

Posologías

PORCINOS:

Para las indicaciones aprobadas en cerdos para engorde o destetados:

 a) 2,2 mg/kg IM profundo (véase Información al cliente, más adelante) (prospecto incluido en el envase; Stresnil® - P/M Mallinckrodt; nota: no se comercializa más en los EE. UU.).

Para las indicaciones aprobadas (Stresnil® - Janssen, Reino Unido):

a) Nota: todas las dosis son para la vía IM, dadas detrás de la oreja y usando una aguja hipodérmica larga, con la aguja penetrando perpendicular a la piel en un punto lo más cercano posible al pabellón auricular.

Agresión (prevención y cura de peleas; incluyendo reagrupamiento de cerditos, puercos y cerdos para engorde): 2 mg/kg (1 ml/20 kg).

Tratamiento de la agresión en cerdas: 2 mg/kg (1 ml/20 kg). Estrés (inquietud, ansiedad, etc.): 1-2 mg/kg (0,5-1 ml/20 kg). Transporte de verracos: 1 mg/kg (0,5 ml/20 kg).

Transporte de animales en destete: 0,4-2 mg/kg (0,4-1 ml/20 kg).

Para obstetricia: 1 mg/kg (0,5 ml/20 kg).

Como premedicación: 1-2 mg/kg (0,5-1 ml/20 kg).

Controles

■ Nivel de sedación.

Información al cliente

Debe ser aplicada por vía IM profunda, con la aguja ingresando a la piel en un plano perpendicular y por detrás de la oreja o en la parte posterior del jamón. Se deben tratar todos los animales en grupos que van a ser juntados.

Química/Sinónimos

La azaperona, un neuroléptico derivado de las butirofenonas, se presenta como un polvo macrocristalino blanco a blanco-amarillento con un punto de fusión de 90-95 °C. Es prácticamente insoluble en agua; 1 g es soluble en 29 ml de alcohol.

La azaperona también puede ser conocida como: azaperonum, R-1929, Stresnil® o Suicalm®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La azaperona debe ser almacenada a temperatura ambiente controlada (15-25 °C) y protegida de la luz. No guardar el producto a una temperatura superior a los 25 °C. Una vez abierta la ampolla, se la debe usar dentro de los 28 días. No se ha encontrado información respecto a la mezcla de azaperona con otros compuestos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: nota: no se comercializa en la actualidad en los EE.UU. Azaperona 40 mg/ml (inyectable) en frascos con 20 ml (caja con 6 frascos); Stresnil® (Schering Plough); (Rx).

En el Reino Unido: Azaperona 40 mg/ml (inyectable) en frascos con 100 ml (Stresnil ® - Janssen- UK); (POM-V). Los cerdos pueden ser faenados para consumo humano sólo después de 10 días de haber terminado el tratamiento.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

AZATIOPRINA AZATIOPRINA SÓDICA

Imuran®

INMUNOSUPRESOR

Consideraciones al recetar

- Inmunosupresor antagonista de las purinas usado ante varias enfermedades autoinmunes.
- Es un conocido agente mutagénico y teratogénico; usar con cautela en los pacientes con enfermedad hepática.
- ▶ La mielosupresión es el principal efecto adverso; también se observan efectos gastrointestinales (incluyendo trastornos digestivos, pancreatitis y hepatotoxicidad).
- Por lo general, no se usa en gatos ya que son muy sensibles a los efectos sobre la médula ósea.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la azatioprina es utilizada principalmente como un agente inmunosupresor para el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas en los perros. Véase Posologías, más adelante, para obtener más información. Para la anemia hemolítica inmunomediada autoaglutinante, se suele recomendar iniciar el tratamiento con azatioprina en el momento del diagnóstico. Cuando se combina con la ciclosporina, la azatioprina se emplea para prevenir el rechazo del aloinjerto renal compatible con el complejo de histocompatibilidad mayor (CHM) en los perros.

Aunque la droga puede ser muy tóxica para la médula ósea en los gatos, a veces se la utiliza para el tratamiento de la enfermedad cutánea autoinmune en esta especie.

Farmacología/Acciones

A pesar de que el mecanismo exacto por medio del cual la azatioprina ejerce su acción inmunosupresiva no ha sido determinado,
es probable que dependa de varios factores. La azatioprina antagoniza el metabolismo de las purinas inhibiendo, de esta forma, la
síntesis del ARN y el ADN y la mitosis. También puede causar una
ruptura cromosómica secundaria a la incorporación en los ácidos
nucleicos y se puede alterar el metabolismo celular debido a la capacidad de la droga para inhibir la formación de coenzimas. La
azatioprina tiene una mayor actividad sobre la hipersensibilidad
demorada y la inmunidad celular que sobre la respuesta humoral
por anticuerpos. La respuesta clínica a la azatioprina requiere hasta 6 semanas.

Farmacocinética

La azatioprina es absorbida a través del tracto gastrointestinal y rápidamente metabolizada a mercaptopurina; luego, es nuevamente metabolizada a varios otros compuestos. Estos metabolitos son excretados a través de los riñones. Sólo mínimas cantidades de azatioprina o mercaptopurina son excretadas sin sufrir cambios.

Los gatos tienen una baja actividad de la tiopurina metiltransferasa, una de las vías utilizadas para metabolizar a la azatioprina. Aproximadamente el 11% de las personas tienen una baja actividad de la tiopurina metiltransferasa y estos individuos tienen una mayor incidencia de mielosupresión, pero es mayor la eficacia por la administración de esta droga. Los perros tienen niveles variables de actividad de esta enzima, de forma similar a las personas, lo que puede explicar por qué algunos pacientes caninos responden mejor y/o desarrollan mayor mielotoxicidad que otros. Sin embargo, un estudio (Rodriguez, Mackin y col., 2004) en perros no mostró una correlación significativa entre la actividad de esta enzima en los eritrocitos y la toxicidad a la droga.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La azatioprina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debe ser empleada con cuidado en casos con disfunción hepática. El uso de la azatioprina en gatos es controvertido; estos animales parecen ser más susceptibles a la mielosupresión provocada por la azatioprina.

Efectos adversos

El principal efecto adverso asociado con la azatioprina es la mielosupresión. Los gatos están más predispuestos al desarrollo de estos efectos y la droga no suele ser recomendada para su uso en esta especie. La leucopenia es la consecuencia con mayor prevalencia; sin embargo, también pueden presentarse anemia y trombocitopenia. Los trastornos gastrointestinales, el mal crecimiento del pelo, la pancreatitis aguda y la hepatotoxicidad han sido asociados con el tratamiento con azatioprina en los perros.

Debido a que la azatioprina deprime el sistema inmune, los animales pueden ser susceptibles a infecciones o enfermedades neoplásicas con su uso a largo plazo.

En los perros en recuperación de una anemia hemolítica inmunomediada, ir disminuyendo gradual y lentamente la dosis de la droga en un término de varios meses y controlar la presentación de signos tempranos de recaída. La suspensión rápida puede conducir a una respuesta hiperinmune de rebote.

Seguridad en reproducción y lactancia

La azatioprina es mutagénica y teratogénica en los animales de laboratorio. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus potenciales riesgos.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga es clasificada dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento sobrepasan con claridad a los riesgos.)

La azatioprina es distribuida en la leche; se recomienda emplear un sustituto lácteo mientras la madre está siendo tratada con azatioprina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se ha encontrado información específica sobre dosificación aguda de la azatioprina. Se ha sugerido utilizar un protocolo estándar para el vaciamiento del tracto gastrointestinal si la ingestión fue reciente y dar un tratamiento de soporte. Contactar con el centro de control de intoxicación animal para obtener mayor información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo azatioprina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA (benazepril, enalapril, etc.). Aumenta la posibilidad de toxicidad hematológica.
- ALOPURINOL. El metabolismo hepático de la azatioprina puede ser disminuido por la administración concomitante de alopurinol; en las personas, se recomienda disminuir la dosis de la azatioprina en 1/4 a 1/3 si ambas drogas se dan juntas.
- AMINOSALICILATOS (sulfasalacina, mesalamina, olsalacina). Aumentan el riesgo de toxicidad a la azatioprina.
- RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES (por ej., pancuronio, tubocurarina). La actividad bloqueante neuromuscular de estas drogas puede ser inhibida o revertida por la azatioprina.
- **CORTICOSTEROIDES**. Aunque, a menudo, la azatioprina es usada junto con corticosteroides, hay una mayor posibilidad de riesgo para el desarrollo de toxicidad.
- DROGAS QUE AFECTAN LA MIELOPOYESIS (por ej., trimetoprima/sulfa, ciclofosfamida, etc.). Aumenta la posibilidad de toxícidad hematológica.
- WARFARINA. Es posible que se reduzcan los efectos anticoagulantes.

Posologías

■ CANINOS:

Como inmunosupresor:

- a) Para la enfermedad intestinal inflamatoria: comenzar con 2 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 2 semanas; luego, disminuir a 2 mg/kg, oral, día por medio, durante 2-4 semanas; luego, 1 mg/kg, oral, día por medio. Puede llevar 2-6 semanas antes de observar efectos beneficiosos (Moore, 2004).
- b) Para la anemia inmunomediada, la colitis, la enfermedad cutánea inmunomediada y la miastenia gravis adquirida: 2 mg/kg, oral, 1 vez por día (cada 24 horas); en el manejo a largo plazo y dar 0,5-1 mg/kg, oral, día por medio, y dar la prednisolona en los días alternos (Papich, 2001).
- c) Como tratamiento adyuvante en la miastenia gravis en pacientes que no responden: comenzar con 1 mg/kg, oral, 1 vez por día. Se evalúa un hemograma completo cada 1-2 semanas. Si los recuentos de neutrófilos y plaquetario son normales después de 2 semanas, aumentar la dosis a 2 mg/kg, 1 vez por día. El hemograma se repite cada semana durante el primer mes y luego mensualmente. Se recomienda suspender la administración de azatioprina si el recuento leucocitario cae por debajo de 4000 células/µl o si el recuento de neutrófilos es inferior a 1000 células/µl. Las concentraciones séricas de anticuerpos ACHR son revaluadas cada 4-6 semanas. La dosis de azatioprina es disminuida a día por medio cuando se presenta la remisión clínica y la concentración sérica de anticuerpos ACHR es normal (Coates, 2000).
- d) Para la enteritis linfoplasmocítica, en aquellos casos en los que la respuesta clínica a la prednisolona es mala o predominan los efectos adversos correspondientes a esta droga: azatioprina 2 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 5 días y luego pasar a día por medio, alternando con la prednisolona (Simpson, 2003a).
- e) Para casos graves de anemia hemolítica (autoaglutinación, crisis hemolítica con una rápida disminución del hematócrito, hemólisis intravascular, anemia hemolítica inmu-

- nomediada del Cocker Spaniel): 2,2 mg/kg, oral, 1 vez por día (cada 24 horas) además de la prednisona (inicialmente 2,2 mg/kg/12 horas oral hasta que el hematócrito alcance valores de 25-30%; luego, ir disminuyendo gradualmente la dosis en un 25% cada 2-3 semanas hasta alcanzar una dosis de 0,5 mg/kg, oral, día por medio) (Macintire, 2006d).
- f) Para el tratamiento adyuvante de la anemia hemolítica inmunomediada: 2 mg/kg, oral, 1 vez por día o día por medio; continuar hasta la remisión; luego intentar reducir la dosis de la prednisona a día por medio. La azatioprina puede ser administrada en los días en los que no se administra prednisona. Si la remisión persiste durante 4 semanas, se puede suspender la administración de la azatioprina. Para las perros sensibles a los efectos adversos de los glucocorticoides, se puede utilizar azatioprina en esquema de día por medio (Miller, 2000).
- g) Para la enfermedad intestinal inflamatoria grave y refractaria: 2,2 mg/kg oral 1 vez por día; es de esperar una ventana de 3 a 5 semanas antes de observar mejoría clínica (Jergens y Willard, 2000).
- h) Para el tratamiento adyuvante del histiocitoma fibroso ocular: 2 mg/kg oral, 1 vez por día, durante 2 semanas; revaluar y reducir la dosis a 1 mg/kg día por medio durante 2 semanas y luego a 1 mg/kg 1 vez por semana durante 1 mes (Riis, 1986).
- i) En combinación con la ciclosporina, para evitar el rechazo de aloinjertos renales compatibles con CHM en perros (Gregory, 2000).
- j) Para las fístulas perianales (forunculosis anal): comenzar con 2 mg/kg oral 1 vez por día (cada 24 horas) hasta reducción del tamaño, el número o la inflamación de las fístulas o hasta alcanzar un recuento leucocitario inferior a 5000 células/µl, o un recuento de neutrófilos inferior a 3500 células/µl o un recuento plaquetario inferior a 160.000 células/µl. Luego, reducir a 2 mg/kg, oral, día por medio (cada 48 horas) y continuar durante 12 semanas siempre que no se manifieste mielosupresión. Después de 12 semanas, reducir la dosis a 1 mg/kg oral día por medio (cada 48 horas) planificando una duración del tratamiento de 12 meses. Se administró prednisona 12 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante las primeras 2 semanas de tratamiento; luego 1 mg/kg, oral, 1 vez por día durante otras 2 semanas y luego se la suspendió. Todos los perros recibieron una dieta hipoalergénica. No hubo correlación con la eficacia y la blastogénesis de linfocitos. La remisión parcial o completa se alcanzó en el 64% de los perros tratados, lo que es un valor inferior al logrado con la ciclosporina sistémica y el tacrolimus tópico, pero la azatioprina es menos costosa (Harkin, Phillips y col., 2007).
- k) Para el tratamiento de la glomerulonefritis: 2 mg/kg oral, 1 vez por día. El tratamiento inmunosupresivo es controvertido (Labato, 2006).

FELINOS:

Nota: la mayoría de los profesionales no recomiendan prescribir azatioprina para gatos debido al posible desarrollo de toxicidad fatal y a las dificultades existentes para dosificarla.

Como inmunosupresor:

a) Para enfermedades dermatológicas inmunomediadas: los gatos están predispuestos al desarrollo de mielotoxicidad por azatioprina y no se suele recomendar esta droga en esta especie. Sin embargo, si va a ser empleada, la dosis es 1,1 mg/kg oral, día por medio (Rosenkrantz, 1989). b) Para casos graves y refractarios de enfermedad intestinal inflamatoria: se debe tener cautela ya que es posible el desarrollo de mielotoxicidad con grave neutropenia. Azatioprina 0,3 mg/kg, oral, día por medio; puede llevar 3-5 semanas antes de que se produzcan efectos beneficiosos. La administración puede verse facilitada por el aplastamiento de una tableta de 50 mg y hacer una suspensión con 15 ml de jarabe, dando así una concentración de 3,3 mg/ml. Antes de cada uso, esta preparación se debe agitar bien. Si el gato se enferma, hay que evaluar de inmediato la temperatura rectal y el recuento leucocitario (Willard, 2002).

HURONES:

Como inmunosupresor:

a) Para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria: los tratamientos incluyen prednisona (1 mg/kg, oral, cada 12-24 horas), azatioprina (0,9 mg/kg, oral, cada 24-72 horas) y manejo dietético (Johnson, 2006c).

EQUINOS:

Como inmunosupresor:

a) Para varias enfermedades cutáneas autoinmunes (por ej., pénfigo foliáceo): 1-3 mg/kg/día, oral, durante 1 mes; luego, día por medio (cada 48 horas). Puede causar trombocitopenia. La azatioprina sirve como droga para ahorrar esteroides, en un intento por disminuir eventualmente la cantidad necesaria de corticosteroides (White, 2006).

Controles

- Se debe controlar de cerca el hemograma (incluyendo recuento plaquetario); en un primer momento cada 1-2 semanas y luego cada 1-2 meses (aunque algunos recomiendan hacerlo cada 2 semanas) en la terapia de mantenimiento. Algunos veterinarios recomiendan que si el recuento leucocitario cae entre 5000 y 7000 células/mm³, la dosis debe ser reducida en un 25%; cuando el recuento leucocitario cae por debajo de 5000 células/mm³, el tratamiento debe suspenderse hasta que se resuelva la leucopenia.
- Pruebas de función hepática; amilasa sérica (si es necesario).
- Eficacia.

Información al cliente

- Existe la posibilidad de que se desarrolle una grave toxicidad con esta droga, incluidas neoplasias relacionadas con ella o la muerte; es necesario efectuar como rutina pruebas para detectar toxicidad.
- Se debe contactar con el veterinario si el animal exhibe síntomas de sangrado anormal, formación de moretones, falta de apetito, vómitos o infección.
- Aunque no es necesario tomar precauciones especiales con el manejo de las tabletas intactas, lavarse las manos después de administrar la droga; si se utilizan formulaciones magistrales, emplear guantes de protección o lavarse las manos inmediatamente después de la administración.

Química/Sinónimos

Relacionada estructuralmente con la adenina, la guanina y la hipoxantina, la azatioprina es un antimetabolito antagonista de las purinas que es utilizado principalmente por sus propiedades inmunosupresivas. La azatioprina se presenta como un polvo amarillo claro inodoro que es insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. La azatioprina sódica en polvo (inyectable) se presenta como una masa amorfa amarillo brillante. Una vez reconstitui-

da con agua estéril para inyección, llevada a una concentración de 10 mg/ml, tiene un pH aproximado de 9,6.

La azatioprina/azatioprina sódica también puede ser conocida como: azathioprinum, BW-57322 o NSC-39084; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La azatioprina en tabletas debe ser almacenada a temperatura ambiente en recipientes bien cerrados y protegidos de la luz.

El polvo sódico inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente y protegido de la luz. Se ha comunicado que es estable a pH neutro o ácido pero se hidrolizará a mercaptopurina en soluciones alcalinas. Esta conversión es favorecida calentándola o en presencia de compuestos que contengan grupos sulfhidrilos (por ej., cisteína). Después de la reconstitución, el producto debe ser utilizado dentro de las 24 horas, ya que no presenta conservantes.

La azatioprina sódica es compatible con las siguientes soluciones intravenosas: dextrosa al 5% en agua y cloruro de sodio al 0,45% o al 0,9%. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o a farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Azatioprina (tabletas): 25, 50, 75 y 100 mg; Azasan® (aaiPharma); Imuran® (Prometheus);(Rx).

Azatioprina sódica (inyectable): 100 mg (como sal sódica): en frascos con 20 ml; genéricos; (Rx).

AZITROMICINA

Zithromax®

ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico macrólido para personas, para uso oral o parenteral; es posiblemente útil para un amplio rango de infecciones en pacientes veterinarios.
- ▶ Tiene una larga vida media en los tejidos, tanto en perros como en gatos.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a los macróli-
- ▶ Cuidado ante enfermedades hepáticas.
- ▶ Efectos adversos: posibles trastornos gastrointestinales pero menos que con la eritromicina.
- Relativamente costoso, pero los precios están disminuyendo a medida que aparecen productos genéricos.

Usos/Indicaciones

La azitromicina, con su relativo amplio espectro y perfil farmacocinético favorable, puede ser útil para varias infecciones en las especies veterinarias. Sin embargo, pocos datos han sido publicados hasta el momento. La azitromicina ha mostrado ser inefectiva en el tratamiento de *Mycoplasma haemofelis* en los gatos. Puede ser útil para el tratamiento de las infecciones por *Rho-dococcus* en los potrillos.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros macrólidos, la azitromicina inhibe la síntesis proteica por medio de la penetración de la pared celular y se une a las subunidades ribosomales 50S en las bacterias susceptibles. Se considera un antibiótico bacteriostático.

La azitromicina tiene un espectro relativamente amplio. In vitro (esto no necesariamente indica eficacia clínica) tiene actividad contra microorganismos grampositivos tales como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*; contra microorganismos gramnegativos tales como *Haemophilus influenzae*; *Bordetella* spp; y *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* y *Toxoplasma* spp.

Farmacocinética

La farmacocinética de la azitromicina ha sido descrita en los gatos y los perros. En los caninos, la droga tiene excelente biodisponibilidad después de la administración oral (97%). Las concentraciones tisulares no son, aparentemente, un "espejo" de la concentración sérica después de múltiples dosis y la vida media tisular en los perros puede ser de hasta 90 horas. Más del 50% de una dosis oral es excretada sin sufrir cambios en la bilis. En los gatos, la biodisponibilidad oral es del 58%. La vida media tisular es menor que la del perro y varía entre 13 horas en el tejido adiposo hasta 72 horas en el músculo cardíaco. Al igual que en los perros, los gatos excretan la mayor parte de una dosis administrada a través de la bilis.

En los potrillos, la azitromicina tiene una absorción variable después de la administración oral con una biodisponibilidad sistémica promedio de 40-60%. Tiene un muy alto volumen de distribución (11,6 a 18,6 L/kg). La vida media de eliminación es de, aproximadamente, 20-26 horas. La droga se concentra en las células broncoalveolares y en el líquido epitelial pulmonar. La vida media de eliminación en los polimorfonucleares es de alrededor de 2 días. En los caballos adultos, la biodisponibilidad oral es baja (1-7%).

Cuando se la compara con la eritromicina, la azitromicina tiene mejores características de absorción, una vida media tisular más prolongada y concentraciones más altas en los tejidos y en los leucocitos.

Las cabras tienen una vida media de eliminación de 32,5 horas (IV), 45 horas (IM) y un volumen de distribución aparente (en estado regular) de 34,5 L/kg y una depuración de 0,85 L/kg/hora.

Los conejos tienen una vida media de eliminación de 24,1 horas (IV) y 25,1 horas (IM). La inyección IM tiene una alta biodisponibilidad pero causa cierto grado de daño muscular en el sitio de inyección.

En la oveja, tiene una vida media de eliminación promedio de 48 horas (IV), 61 horas (IM), un volumen de distribución aparente (en estado regular) de 34,5 L/kg y una depuración de 0,52 L/kg/hora.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La azitromicina está contraindicada en animales hipersensibles a cualquier otro macrólido. Debe ser usada con cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

Efectos adversos

La azitromicina puede causar vómitos en los perros si se administran altas dosis. Cuando se la compara con la eritromicina, la azitromicina produce menos efectos adversos gastrointestinales. A

medida que aumente la experiencia, se evidenciarán otros efectos adversos, en particular aquellos asociados con el hígado, en perros y gatos. Las reacciones locales en el sitio de inyección IV han ocurrido en pacientes que reciben azitromicina por esa vía.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad durante la preñez no ha sido establecida por completo; usarla sólo cuando se la considera estrictamente necesaria. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación oral aguda es poco probable que cause una morbilidad significativa más allá de vómitos, diarrea o "calambres" (espasmos) gastrointestinales.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo azitromicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS (orales; que contienen magnesio y aluminio). Pueden reducir la velocidad de absorción de la azitromicina; se sugiere la administración de estos productos con un intervalo de 2 horas.
- CISAPRIDA. No hay datos sobre la azitromicina pero está contraindicado administrarle junto con otros macrólidos; usar con cuidado.
- CICLOSPORINA. La azitromicina podría aumentar los niveles sanguíneos de ciclosporina; controlar con cuidado.
- DIGOXINA. No hay datos sobre la azitromicina pero otros macrólidos pueden aumentar los niveles de digoxina; controlar con cuidado.
- PIMOCIDA. El uso de la azitromicina está contraindicado en pacientes que toman pimocida (poco probable de ser usada en medicina veterinaria se emplea para el desorden de Tourette en las personas). Han ocurrido muertes súbitas.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 3-5 días (Trepanier, 1999; Sykes, 2003).
- b) 5 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 2 días; luego cada 3-5 días en un total de 5 aplicaciones (Aucoin, 2002b).
- c) Para infecciones dérmicas: 5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 5-7 días. Para aquellos animales en los que es difícil suministrar comprimidos, la administración de una dosis cada 5 días (después de un curso inicial de 5 a 7 días) puede ser efectiva si se necesita continuar con el tratamiento (Merchant, 2000).
- d) Para piodermias: 10 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 5-10 días (Ramadinha, Ribeiro y col., 2002).
- e) Para infecciones por *Babesia gibsoni* (genotipo asiático): atovaquona 13,3 mg/kg/8 horas oral con comidas grasas junto con azitromicina 10 mg/kg oral 1 vez por día. Ad-

ministrar ambas drogas durante 10 días. Reservar el tratamiento inmunosupresor para aquellos casos que no responden con rapidez (3-5 días) al tratamiento antiprotozoárico (Birkenheuer, Levy y col., 2004; Birkenheuer, 2006).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 5-10 mg/kg oral, 1 vez por día, durante 3-5 días (Trepanier, 1999; Sykes, 2003).
- b) 5 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 2 días; luego, cada 3-5 días cumpliendo un total de 5 administraciones (Aucoin, 2002b).
- c) Para infecciones dérmicas: 7-15 mg/kg/12 horas oral, durante 5-7 días. En aquellos animales en los que es difícil administrar una píldora, una dosis cada 5 días (después de un tratamiento inicial de 5-7 días) puede ser efectivo si es necesario continuar con la terapia (Merchant, 2000).
- d) Para infecciones susceptibles en el tracto respiratorio superior: 5-10 mg/kg oral 1 vez por día durante 5 días y luego continuar cada 72 horas (cada 3 días) durante largo plazo. Si hay una respuesta inicial positiva al antibiótico, el tratamiento debe ser continuado durante 6-8 semanas sin cambiar el antibiótico (Scherk, 2006).

EQUINOS:

Para el tratamiento de infecciones por R. equi en potrillos:

a) 10 mg/kg oral 1 vez por día. Debido a la persistencia de altos niveles en células broncoalveolares y líquido de cobertura epitelial pulmonar, después de 5 días de tratamiento a intervalos diarios, puede ser apropiado seguir administrando la droga en un esquema de día por medio (cada 48 horas) (Jacks, Giguere y col., 2001).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para osteomielitis por estafilococos: 50 mg/kg oral 1 vez por día, con 40 mg/kg de rifampina cada 12 horas oral (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: para los abscesos mandibulares: 15-30 mg/kg oral 1 vez por día (cada 24 horas). El tratamiento sistémico con antibióticos debe continuar durante 2-4 semanas después de la cirugía. Advertir a los propietarios de suspender la administración si el animal manifiesta anorexia o diarrea (Johnson, 2006f).
- c) Cobayos: para neumonía: 15-30 mg/kg oral, 1 vez por día (cada 24 horas). Advertir a los propietarios de suspender la administración de la droga si se presentan heces blandas (Johnson, 2006d).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Administrar el medicamento según lo prescrito; no refrigerar la suspensión oral y agitar bien antes de cada uso. Si se emplea la suspensión, es preferible administrarla con el estómago vacío. Descartar cualquier remanente de la suspensión oral que no haya sido usado después de 14 días.
- Contactar con el veterinario si el animal manifiesta diarrea o vómitos graves o si el cuadro clínico empeora una vez comenzado el tratamiento.

Ouímica/Sinónimos

La azitromicina dihidratada, un macrólido semisintético del grupo de las azálidas, se presenta como un polvo cristalino blanco. En 1 ml de agua a pH neutral y a 37 °C, se solubilizan 39 mg. Aunque se dispone de preparaciones comerciales en formulaciones dihidratadas, la potencia es marcada como forma anhidra.

La azitromicina también puede ser conocida como: azithromycinum, acitromicina, CP-62993 o XZ-450; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas disponibles en el comercio deben ser almacenadas a temperaturas inferiores a los 30 °C. Los productos que vienen como suspensión oral a reconstituir, deben ser almacenados a 5-30 °C antes de la reconstitución con agua. Una vez reconstituido, el producto con múltiples dosis puede ser almacenado a una temperatura de 5-30 °C hasta 10 días y luego, el remanente debe descartarse. Aquellos envases con una sola dosis deben administrados de inmediato una vez reconstituidos.

El producto inyectable debe ser almacenado a una temperatura inferior a 30 °C. Después de la reconstitución con agua estéril para inyección, las soluciones que contienen 100 mg/ml son estables durante 24 horas si son almacenadas por debajo de los 30 °C. La azitromicina inyectable es física y químicamente compatible con varias soluciones de uso intravenoso, incluyendo: solución salina al 0,9 y 0,45%, solución de Ringer lactato, dextrosa al 5% en agua, dextrosa al 5% en cloruro de sodio al 0,3 o 0,45%, y dextrosa al 5% en solución de Ringer lactato. Cuando la azitromicina inyectable es diluida en 250-500 ml de alguna de las soluciones antes mencionadas, permanece física y químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente y hasta 7 días si es refrigerada a 5 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

Se dispone de preparaciones elaboradas para perros y gatos a partir de productos de farmacia.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Azitromicina (tabletas): 250, 500 y 600 mg (como dihidratada); Zithromax® (Pfizer); genéricos; (Rx).

Azitromicina (polvo para suspensión oral): 100 mg/5 ml (como dihidratada) reconstituida en frascos con 300 mg; 200 mg/5 ml en frascos con 600, 900 y 1200 mg; y envase con 1 g (como dihidratada) en dos envases monodosis; *Zithromax*® (Pfizer); genéricos; 167 mg/5 ml (como dihidratada) para reconstitución en frascos con 2 g; *Zmax*® (Pfizer); (Rx).

Azitromicina (polvo liofilizado para inyección): 500 mg en frascos para 10 ml; *Zithromax*® (Pfizer); genéricos; (Rx).

AZTREONAM

Azactam®

ANTIBACTERIANO MONOBACTÁMICO INVECTABLE

Consideraciones al recetar

- Antibiótico monobactámico inyectable con buena actividad contra varias bacterias aeróbicas gramnegativas.
- Puede ser considerado para su uso en el tratamiento de infecciones importantes cuando los aminoglucósidos o las fluoroquinolonas son inefectivos o están relativamente contraindicados.
- Información muy limitada respecto a la dosificación o el perfil de efectos adversos.

Usos/Indicaciones

Aztreonam es un antibiótico monobactámico cuyo uso puede ser considerado en los pequeños animales para el tratamiento de infecciones importantes causadas por una amplia variedad de bacterias gramnegativas aeróbicas y facultativas, incluyendo cepas de Citrobacter, Enterobacter, E. coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas y Serratia. La droga exhibe buena penetración en la mayoría de los tejidos y bajo potencial tóxico, y puede ser beneficiosa para el tratamiento de infecciones cuando un aminoglucósido o una fluoroquinolona son inefectivos o están relativamente contraindicados. Cualquier consideración para el uso de aztreonam debe ser contemplada con el conocimiento de que hay limitada experiencia clínica o hallazgos de investigación que contemplen las especies en las que se pueda utilizar.

El aztreonam también puede ser usado para el tratamiento de peces mascotas (carpa koi) infectados con Aeromonas salmonicida.

Farmacología/Acciones

El aztreonam es un antibiótico bactericida que se une a la proteína ligadora de la penicilina-3 inhibiendo, de esta forma, la síntesis de la pared bacteriana, lo que conduce a la lisis celular y la muerte de la bacteria susceptible. Aztreonam es relativamente estable a los efectos de las beta-lactamasas bacterianas y a diferencia de otros muchos antibióticos beta-lactámicos, no induce la actividad de las beta-lactamasas.

El aztreonam tiene actividad contra muchas especies y la mayoría de las cepas de las siguientes bacterias gramnegativas: Aeromonas, Citrobacter, Enterobacter, E. coli, Klebsiella, Pasteurella, Proteus, Pseudomonas y Serratia. No es clínicamente eficaz contra bacterias grampositivas o anaeróbicas.

El aztreonam puede tener una acción sinérgica contra *Pseudo-monas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos cuando se usa junto con aminoglucósidos.

Farmacocinética

Hay poca información publicada sobre los parámetros farmacocinéticos de aztreonam en perros y no se ha encontrado ningún dato para gatos.

En los perros, después de la administración IM de 20 mg/kg, se alcanzó una concentración plasmática máxima de 40 µg/ml en unos 20 minutos. El porcentaje de unión a las proteínas séricas es de alrededor de 20-30% comparado con el 65% ocurrido en las

personas. Se presentan altos niveles tisulares en riñones (aproximadamente 2,5 veces los niveles plasmáticos). La concentración en hígado se acerca a la del plasma y se encuentran niveles más bajos en pulmón y bazo. La droga es principalmente excretada (en un 80%) sin cambios en el perro. La vida media de eliminación es, aproximadamente, 0,7 horas después de la administración IV y 0,9 horas después de la IM. Estos valores son casi el doble de los documentados en las personas (desde 1 año de edad hasta adultos) con función renal normal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Aztreonam no debe ser usado en casos en los que se ha documentado grave hipersensibilidad al compuesto. Los pacientes con importante disfunción renal pueden necesitar un ajuste de la dosis. Usar con cuidado ante una importante disfunción hepática.

Efectos adversos

No se encontró el perfil de efectos adversos del aztreonam para especies blanco. Los efectos adversos de la droga en las personas son similares al de otros antibióticos beta-lactámicos: hipersensibilidad, efectos gastrointestinales (incluyendo sobredesarrollo bacteriano/colitis seudomembranosa), dolor y/o inflamación en el sitio de inyección IM, y flebitis después de la administración IV. Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas, de la creatinina sérica y de los parámetros de la coagulación.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aztreonam cruza la placenta y puede ser detectado en la circulación fetal. Sin embargo, no se han documentado evidencias de teratogenicidad o toxicidad fetal después de una dosis 5 veces superior a la normal en ratas y conejas preñadas. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

El aztreonam ha sido detectado en la leche humana a niveles aproximados al 1% de la concentración en suero. Como la droga no es absorbida por vía oral, es probable que sea segura para los animales lactantes aunque es posible que se desarrolle una diarrea asociada con antibióticos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay pocas razones a tener en cuenta en pacientes con adecuada función renal. La DL_{50} IV en ratones es 3,3 g/kg. Se puede emplear a la hemodiálisis o a la diálisis peritoneal para eliminar el aztreonam de la circulación.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo aztreonam, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ PROBENECIDA. Puede reducir la secreción tubular renal del aztreonam, mantiendo así niveles sistémicos más altos durante períodos más prolongados; esta interacción posiblemente beneficiosa requiere más investigación antes de recomendar una dosis en pacientes veterinarios.

Para las interacciones in vitro, véase la sección sobre Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad.

Consideraciones de laboratorio

■ Aztreonam puede causar falsos positivos en las determinaciones de glucosuria cuando se utiliza la solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, *Clinitest*®). Las pruebas que emplean glucosa oxidasa (*Tes-Tape*®, *Clinistix*®) no son afectadas por esta droga.

Posologías

CANINOS:

NOTA: la dosis de este medicamento no ha sido bien establecida para su uso en pacientes veterinarios. En los perros se ha sugerido el uso de la dosis pediátrica humana de 30 mg/kg IM o IV cada 6-8 horas. Cuando se lo compara con las personas, el aztreonam tiene una vida media más corta pero el porcentaje de unión a las proteínas es de aproximadamente la mitad; la dosis pediátrica humana puede ser una elección razonable hasta disponer de más datos.

PECES

 a) Para el tratamiento de Aeromonas salmonicida en carpa koi: 100 mg/kg IM o intracelómica cada 48 horas, 7 aplicaciones (Lewbart, 2005).

Controles

- Debido a que los monobactámicos suelen tener toxicidad mínima en asociación con su uso, el control de la eficacia es, por lo general, lo único que se requiere a menos que se presenten signos tóxicos.
- Los niveles séricos y el control terapéutico de la droga no son llevados a cabo como rutina con este agente.

Información al cliente

- Este medicamento sólo debe ser administrado por profesionales veterinarios.
- Debido a los intervalos de dosificación requeridos, esta droga es mejor administrarla sólo en pacientes internados.

Química/Sinónimos

Aztreonam es un antimicrobiano monobactámico sintético. Se presenta como un polvo cristalino blanco e inodoro.

También puede ser conocido como: aztreonamum, azthreonam, atstreonami, SQ-26776, Monobac®, Azactam®, Aztreotic®, Azenam®, Primbactam®, Trezam® o Urobactam®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para reconstitución disponible en el comercio debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C).

Para uso IM, agregar 3 ml de diluyente (agua estéril para inyección, agua estéril bacteriostática para inyección, solución salina normal o cloruro de sodio bacteriostático inyectable). Las soluciones son estables durante 48 horas a temperatura ambiente y hasta 7 días si son refrigeradas.

Para la administración IV directa, agregar 6-10 ml de agua estéril para inyección a cada frasco para 15 o 30 ml. Si el medicamento va a ser administrado por infusión, agregar 3 ml de agua estéril para inyección por cada gramo de polvo de aztreonam; luego, agregar la solución resultante a un diluyente apto para uso IV (solución salina normal, solución de Ringer lactato, dextrosa al 5% en agua, etc.), de forma tal de alcanzar una concentración final que no exceda los 20 mg/ml. Inspeccionar todas las soluciones en busca de sustancias particuladas visibles. Las soluciones pueden ser incoloras o ligeramente amarillo pajizo; dejándola reposar, es posible observar un ligero color rosado que no afecta la potencia de la droga. Las soluciones intravenosas que no exceden los 20 mg/ml son estables durante 48 ho-

ras a temperatura ambiente y 7 días si son refrigeradas. El prospecto incluido en el envase tiene instrucciones específicas para congelar soluciones después de la dilución.

Las mezclas con aztreonam para uso intravenoso son compatibles con clindamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, ampicilina-sulbactam, imipinem-cilastatina, morfina, propofol, piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato, ranitidina, bicarbonato de sodio, cloruro de potasio, butorfanol, furosemida, hidromorfona, cefotaxima, cefuroxima, ceftriaxona y cefazolina. No son compatibles con metronidazol, nafcilina, anfotericina B o vancomicina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Aztreonam (polvo liofilizado para inyección): 500 mg en frascos para 15 ml, 1 g en frascos monodosis para 15 ml y 100 ml (para infusión) y 2 g en frascos para 30 ml y monodosis con 100 ml para infusión; *Azactam*® (Squibb); (Rx).

Aztreonam no está disponible en el comercio en Canadá.

AZUL DE METILENO

ANTÍDOTO

Consideraciones al recetar

- ▶ Tinción derivada de la tiacina, usada principalmente para el tratamiento de la metahemoglobinemia en rumiantes.
- Contraindicaciones: gatos (la mayoría concuerda), ganado lechero en lactación, insuficiencia renal; hipersensibilidad al azul de metileno; o dado como inyección intraespinal (intratecal).
- ▶ No es muy efectivo en caballos.
- Efectos adversos: anemia con cuerpos de Heinz y otros cambios morfológicos en los eritrocitos, metahemoglobinemia y disminución de la vida media eritrocitaria. Los gatos son más sensibles pero, en menor grado, también los perros y los caballos.
- Se ha sugerido un tiempo de retiro de 180 días previo a la faena, pero 14 días pueden ser suficiente (véase Posologías).

Usos/Indicaciones

El azul de metileno es usado principalmente para el tratamiento de la metahemoglobinemia secundaria a agentes oxidantes (nitratos, cloratos) en rumiantes. También es empleado en ocasiones como tratamiento adyuvante o alternativo para la intoxicación con cianuro.

Se lo ha utilizado intraquirúrgicamente para lograr una tinción preferencial de tumores de islotes pancreáticos en perros, para ayudar a su extracción quirúrgica o para determinar el pronóstico del animal.

Farmacología/Acciones

El azul de metileno es convertido con rapidez a azul de leucometileno en los tejidos. Este compuesto sirve como un agente reductor que ayuda a convertir metahemoglobina (Fe⁺⁺⁺) a hemoglobina (Fe⁺⁺). El azul de metileno es un agente oxidante y si se administran altas dosis (dependiendo de la especie) puede en realidad producir metahemoglobinemia.

Farmacocinética

El azul de metileno es absorbido a través del tracto gastrointestinal pero en medicina veterinaria, por lo general, es administrado por vía parenteral. Es excretado por orina y bilis, principalmente en forma incolora, pero también se puede excretar parte de la droga sin haber sufrido cambios.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El azul de metileno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos que son hipersensibles al colorante. No puede ser administrado por vía intraespinal (intratecal). Debido a que los gatos pueden desarrollar anemia con cuerpos de Heinz y metahemoglobinemia secundaria al azul de metileno, se considera contraindicado en esta especie por la mayoría de los veterinarios. Se cree que el al azul de metileno es relativamente inefectivo para la reducción de la metahemoglobina en los equinos.

Efectos adversos

El mayor punto a considerar con el tratamiento con azul de metileno es el desarrollo de anemia con cuerpos de Heinz u otros cambios morfológicos en los eritrocitos, metahemoglobinemia y disminución de la vida media eritrocitaria. Los gatos tienden a ser más sensibles a estos efectos; la droga suele ser considerada contraindicada en esta especie pero los perros y los caballos también pueden desarrollar estos efectos a dosis relativamente bajas.

Cuando se inyecta por vía SC o si ocurre extravasación durante una administración IV se pueden producir abscesos necróticos.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha demostrado la seguridad de uso de este agente durante la preñez. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se encontró información sobre la seguridad durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} IV para la administración de azul de metileno al 3% es, aproximadamente, 43 mg/kg en las ovejas.

Interacciones medicamentosas

Ninguna informada.

Consideraciones de laboratorio

 El azul de metileno puede causar una coloración azul-verdosa en la orina y puede afectar la seguridad de los datos obtenidos en un urianálisis.

Posologías

CANINOS:

Para identificar los tumores de los islotes pancreáticos:

a) 3 mg/kg en 250 ml de solución salina normal estéril, administrado IV en 30-40 minutos durante la cirugía. La tinción inicial requiere aproximadamente 20 minutos después de haber comenzado la infusión y es máxima a los 25-35 minutos posterior al comienzo de la infusión. En la mayoría de los casos, los tumores se tiñen de violeta-rojizo en contraste con azul oscuro (tinción de fondo) (Fingeroth y Smeak, 1988).

Para el tratamiento de la metahemoglobinemia:

- a) Secundaria a la exposición a fenol: una sola infusión IV lenta de 4 mg/kg de azul de metileno; puede usarse con 20 mg/kg de ácido ascórbico oral (Dorman y Clark, 2000).
- b) Para una metahemoglobinemia grave: 1 mg/kg en una solución al 1%, dada IV lenta (en varios minutos). Debe producirse una dramática respuesta en los primeros 30 minutos posteriores al tratamiento. Se puede repetir la dosificación si es necesario pero con cautela porque puede causar anemia por cuerpos de Heinz. Evaluar el hematócrito durante 3 días después del tratamiento (Harvey, 2006).

FELINOS:

Para el tratamiento de la metahemoglobinemia:

- a) Secundaria a la exposición a fenol: una sola infusión IV lenta de 1,5 mg/kg de azul de metileno; puede ser usada junto con 20 mg/kg de ácido ascórbico oral (Dorman y Clark, 2000).
- b) 1-1,5 mg/kg IV, una sola administración (Christopher, 2000).
- c) Para una metahemoglobinemia grave: 1 mg/kg en una solución al 1%, dada IV lenta (en varios minutos). Debe producirse una dramática respuesta en los primeros 30 minutos después del tratamiento. Esto puede repetirse si es necesario, pero con cuidado ya que puede causar anemia con cuerpos de Heinz. Medir el hematócrito durante 3 días después del tratamiento (Harvey, 2006).

RUMIANTES:

Nota: cuando se utiliza en animales para consumo, la FARAD recomienda un tiempo de retiro mínimo previo al ordeñe de 4 días desde el último tratamiento. Debido a lo concerniente con la carcinogénesis, se ha recomendado un tiempo de retiro prefaena extremadamente conservador, de 180 días; sin embargo se cuenta con datos que sugieren que un tiempo de retiro mucho más corto (14 días) puede ser suficiente (Haskell, Payne y col., 2005).

Para las toxinas productoras de metahemoglobina (nitritos, nitratos, clorados):

- a) Bovinos: 8,8 mg/kg IV lenta, usando una solución a una máxima concentración del 1%; repetir si es necesario. Para evitar la hipotensión durante el envenamiento con nitritos, dar una droga simpaticomimética (como la epinefrina o la efedrina) (Bailey, 1986b).
- Animales para consumo: 4-15 mg/kg IV; se puede repetir a las 6-8 horas (Post y Keller, 2000).
- c) Bovinos y ovinos: 8,8 mg/kg IV lenta, en una solución al 1% en salina normal; se puede repetir con cuidado a los 15-30 minutos si la respuesta no es satisfactoria. Otras especies deben usar una dosis de 4,4 mg/kg (como ya fue mencionado) (Hatch, 1988b).
- d) Para la intoxicación con nitratos en bovinos: 5-15 mg/kg en una solución al 1% en salina fisiológica. En casos graves, se puede necesitar repetir el tratamiento a una dosis más baja. En los animales que no mueren, la recuperación se produce en 24 horas (Hall, 2006).

Para la intoxicación con cianuro:

a) 4-6 g IV por cada 454 kg de peso (Oehme, 1986b).

EQUINOS:

Para la metahemoglobinemia secundaria a la intoxicación por clorados:

a) 4,4 mg/kg en una solución al 1%, por goteo IV; puede repetirse en 15-30 minutos si no se obtiene la respuesta clínica (Schmitz, 2004).

Controles

- Metahemoglobinemia.
- Morfología de los eritrocitos, índices hematométricos, hemoglobina.

Información al cliente

- Debido a la posible toxicidad de este agente y a la seriedad de las intoxicaciones relacionadas con la metahemoglobinemia, esta droga debe ser usada sólo bajo supervisión profesional.
- El azul de metileno puede teñir mucho la ropa y la piel. Su extracción puede ser realizada utilizando soluciones de hipoclorito (lavandina).

Química/Sinónimos

El azul de metileno, una tinción derivada de la tiacina, se presenta como polvo cristalino o cristales verde oscuro, con un tinte bronceado. Puede tener un ligero olor y es soluble en agua y poco soluble en alcohol. Cuando se disuelve, se forma una solución azul oscuro. El azul de metileno para inyección disponible en el comercio (aprobado para uso humano) tiene un pH de 3-4,5.

El azul de metileno puede también ser conocido como:

metilthioninium chloride (clorhidrato de metiltionino), blu di metilene, CI básico azul 9, índice de color N° 52015, methylenii caerulum, methylthioninii chloridum, schultz N° 1038, cloruro trihidratado de tetrametiltionino, Azul Metile®, Collubleu®, Desmoidpillen®, Vitableu®, Urolene Blue® y Zumetil®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante dé otras instrucciones, almacenar el azul de metileno a temperatura ambiente. El azul de metileno es **incompatible** cuando es mezclado con cáusticos alcalinos, dicromatos, yodados y agentes oxidantes o reductores.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No hay un producto aprobado como agente farmacéutico para uso interno. Una solución al 1% (10 mg/ml) de azul de metileno (Centaur) está aprobada para uso animal como un indicador de laboratorio y reactivo. Está a disposición en frascos de 500 ml y de 3,8 L. En droguerías químicas se puede conseguir el azul de metileno USP en polvo.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Azul de metileno (para inyección): 10 mg/ml en ampollas con 1 y 10 ml; genéricos; (Rx).

Azul de metileno (tabletas): 65 mg (Urolene Blue® -Star); (Rx).

BACLOFENO

Lioresal®

RELAJANTE MUSCULAR GABA

Consideraciones al recetar

- ▶ Miorrelajante que se emplea en el tratamiento de la retención urinaria en perros.
- No usar en gatos.
- ▶ Efectos adversos: sedación, debilidad, prurito y malestar gastrointestinal.
- ▶ No interrumpir el tratamiento en forma abrupta.
- La sobredosificación podría ser importante.

Usos/Indicaciones

El baclofeno puede ser útil para reducir la resistencia uretral en perros para el tratamiento de la retención urinaria. No se recomienda usar en gatos.

Farmacología/Acciones

Considerado un relajante del músculo esquelético, no se ha establecido bien el mecanismo de acción del baclofeno. Al parecer actúa a nivel de la médula espinal y reduce la frecuencia y la amplitud de los espasmos musculares. Aparentemente, reduce la espasticidad muscular por medio de la reducción de la actividad neuronal eferente gamma. En la uretra, disminuye el tono del esfínter estriado.

Farmacocinética

Después de la administración oral, el baclofeno es absorbido bien y rápido pero, al menos en las personas, tiene amplia variación individual. Se distribuye en todos los tejidos, pero sólo un pequeño porcentaje atraviesa la barrera hematoencefálica. Se elimina principalmente por vía renal y menos del 15% de una dosis es metabolizada en el hígado. La vida media de eliminación en las personas es de 2,5-4 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El baclofeno está contraindicado en pacientes hipersensibles al fármaco y no se recomienda su uso en gatos. Usar con cautela en pacientes con alteraciones convulsivantes y en perros de trabajo que deben estar alertas. No administrar la preparación intratecal por otra vía.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunicados en perros incluyen sedación, debilidad, prurito, salivación y disfunción gastrointestinal (náuseas, espasmos abdominales).

El tratamiento debe terminar en forma gradual. La interrupción abrupta de la medicación ha causado convulsiones y alucinaciones en las personas.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las dosis muy elevadas han causado anomalías fetales en roedo-

res. Se ignora si las dosis recomendadas afectan al feto. Emplear con cautela durante la gestación. En pacientes humanos, la FDA categoriza a la droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Se desconoce si el baclofeno ingresa en la leche materna en cantidades suficientes como para causar efectos en las crías.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se comunicaron muertes en perros que recibieron dosis de baclofeno de tan sólo 8 mg/kg. Las sobredosis orales de apenas 1,3 mg/kg pueden causar vómitos, depresión y vocalización. Otros signos que podrían presentarse incluyen hipotonía o espasmos musculares. Las sobredosis masivas pueden causar depresión respiratoria, coma o convulsiones. El inicio de los signos clínicos luego de una sobredosificación en los perros puede presentarse 15 minutos a 7 horas después de la ingestión y pueden persistir horas a días.

Hubo 1023 exposiciones de baclofeno informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC; www.apcc.aspca. org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 991 fueron perros de los cuales 196 mostraron signos clínicos, 29 eran gatos de los cuales 7 mostraron signos clínicos, y el resto de los animales comprendían 3 caninos salvajes sin signos clínicos. Los hallazgos observados en los perros (en orden decreciente de frecuencia de presentación) incluyeron vocalización, hipersalivación, vómitos, ataxia y letargo, y en los gatos (en orden decreciente de presentación) fueron ataxia, hipotermia, vómitos y letargo.

Si el paciente se encuentra despierto, considerar el vaciado intestinal mediante las técnicas convencionales. Evitar el empleo de catárticos salinos con magnesio, porque pueden agravar la depresión nerviosa central. La diuresis forzada con líquidos puede acrecentar la excreción del baclofeno. Los pacientes obnubilados con depresión respiratoria pueden requerir ventilación mecánica. Efectuar controles electrocardiográficos y tratar las arritmias, si es necesario. Para aquellos pacientes que están vocalizando o manifiestan desorientación, la administración de ciproheptadina (1,1 mg/kg, oral o rectal) puede ser efectiva para aliviar los signos. Se ha sugerido que la atropina podría mejorar la ventilación, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la temperatura corporal. Se puede administrar diazepam para el control de las convulsiones. Para obtener información y pautas se puede contactar con el Centro de Control de Intoxicación Animal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo baclofeno, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (otros). Pueden causar una depresión aditiva sobre el SNC.

Consideraciones de laboratorio

En las personas se ha documentado un incremento de la AST, fosfatasa alcalina y glucemia.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la retención urinaria mediante reducción de la resistencia uretral:

- a) 1-2 mg/kg cada 8 horas, oral (Coates, 1999; Lane, 2000; Lulich, 2004; Labato, 2005).
- b) 5-10 mg (dosis total), cada 8 horas, oral (Senior, 1999).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

No interrumpir el tratamiento de manera abrupta sin la aprobación del veterinario.

Ouímica/Sinónimos

El baclofeno, un relajante muscular que actúa a nivel de la médula espinal, se presenta como cristales blancos o blanquecinos. Es poco hidrosoluble y tiene un pK_a de 5,4 y 9,5.

El baclofeno también puede ser conocido como: ácido aminometil clorohidrocinámico, Ba-34647, baclofenum, Baclo®, Baclohexal®, Baclon®, Baclopar®, Baclosal®, Baclospas®, Balgifen®, Clinispas®, Clofen®, Kemstro®, Lebic®, Lioresal®, Liotec®, Miorel®, Neurospas®, Nu-Baclo®, Pacifen® o Vioridon®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

No almacenar las tabletas por encima de 30 °C. El producto para administración intratecal se debe almacenar a temperatura ambiente; no congelar ni esterilizar con calor.

Se ha descrito una receta magistral líquida para uso oral (Olin, 2000): para preparar un líquido en una concentración de 5 mg/ml (con vencimiento de 35 días). Moler 15 tabletas de 20 mg en un mortero de vidrio hasta obtener un polvo fino; mojar el polvo con 10 ml de glicerina hasta lograr una pasta fina. Agregar con lentitud 15 ml de jarabe simple a la pasta y transferirla a un frasco de vidrio color ámbar. Enjuagar el mortero y la maja de éste con otros 15 ml de jarabe simple y transferir al frasco. Repetir el procedimiento hasta obtener un volumen final de 60 ml. Agitar bien antes de usar cada vez y almacenar en refrigerador.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Baclofeno (tabletas): 10 y 20 mg; *Lioresal*® (Novartis); genérico; (Rx); tabletas desintegrantes para uso oral con 10 y 20 mg: *Kemstro*® (Schwarz); (Rx).

Baclofeno para uso intratecal: 0,05 mg/ml, 10 mg en 20 ml (500 μg/ml) y 10 mg en 5 ml (2000 μg/ml); *Lioresal*® *Intrathecal* (Medtronic); (Rx).

BAL en aceite - Véase Dimercaprol

BARBITÚRICOS, FARMACOLOGÍA

Véanse también las monografías de Metohexital, Fenobarbital, Pentobarbital y Tiopental.

Si bien los barbitúricos se clasifican como depresores centrales, pueden producir alteración en todos los niveles del SNC, desde excitación paradójica hasta coma profundo y muerte. El mecanismo exacto de los efectos de los barbitúricos sobre el SNC no se comprende en forma completa, pero se ha demostrado que inhiben la liberación de acetilcolina, norepinefrina y glutamato. También producen efectos sobre el GABA; el pentobarbital demostró causar acciones GABA-miméticas. En dosis anestésicas elevadas, los barbitúricos inhiben la captación de calcio en las terminales nerviosas.

El grado de depresión depende de la dosis, la vía de administración, la farmacocinética del compuesto y la especie tratada. Asimismo, los efectos pueden ser alterados por la edad o el estado físico del paciente, o el uso simultáneo de otros medicamentos. Los barbitúricos administrados en dosis bajas deprimen la corteza sensitiva, reducen la actividad motora y producen sedación. En las personas, se ha observado que los barbitúricos reducen el estadio del sueño con movimiento rápido del ojo (REM). No poseen actividad analgésica intrínseca verdadera.

En la mayoría de las especies, los barbitúricos causan depresión respiratoria dependiente de la dosis, pero en algunas especies pueden ocasionar estimulación respiratoria leve. Cuando se administran en dosis sedantes/hipnóticas, producen un grado de depresión respiratoria similar al asociado con el sueño fisiológico normal. A medida que la dosis incrementa, el centro respiratorio bulbar sufre depresión progresiva con las resultantes reducciones en la frecuencia, la profundidad y el volumen de la ventilación. El paro respiratorio puede tener lugar con dosis 4 veces menores que las que producen paro cardíaco. Estos fármacos se deben usar con gran cautela en los gatos, ya que son muy sensibles a sus efectos depresores respiratorios.

Además de causar paro cardíaco cuando se emplean en dosis para eutanasia, los barbitúricos producen otros efectos cardiovasculares. En los perros, el pentobarbital causa taquicardia, reducción de la contractilidad miocárdica y la descarga sistólica, y disminución de la presión arterial media y de la resistencia periférica total.

Los barbitúricos reducen el tono y la motilidad de la musculatura intestinal, un efecto que podría ser secundario a su acción depresora central. Los tiobarbituratos (tiamilal, tiopental) pueden, tras la depresión inicial, incrementar el tono y la motilidad de la musculatura intestinal. Sin embargo, estos efectos no parecen tener importancia clínica. La administración de barbitúricos reduce la sensibilidad de la placa terminal motora a la acetilcolina, lo cual produce relajación leve del músculo esquelético. Como los barbitúricos no relajan por completo la musculatura, puede ser necesario agregar otros miorrelajantes para realizar procedimientos quirúrgicos.

Los barbitúricos no producen efectos renales directos, pero si se ha administrado una sobredosis pueden causar deterioro grave de la función renal debido a su acción hipotensora. La administración aguda no produce efectos directos sobre la función hepática, pero la inducción de enzimas microsomales hepáticas es un efecto bien documentado de la administración prolongada (en especial con el fenobarbital). Si bien los barbitúricos reducen el consumo de oxígeno en todos los tejidos, no se detectaron cambios en la tasa metabólica después de administrar dosis sedantes. Cuando se administran dosis anestésicas, es factible que ocurra la disminución de la tasa metabólica basal, dando lugar a la reducción de la temperatura corporal.

BENAZEPRIL, CLORHIDRATO DE

Fortekor®, Lotensin®

INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que puede ser útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la hipertensión, la insuficiencia renal crónica y las glomerulopatías perdedoras de proteínas en perros y gatos.
- ▶ Administrar con cautela en pacientes con hiponatremia, insuficiencia coronaria o cerebrovascular, lupus eritematoso sistémico (LES) y trastornos hematológicos.
- Las alteraciones digestivas son los efectos adversos más probables, pero también puede producir hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia.
- ▶ En dosis elevadas, es ligeramente fetotóxico.

Usos/Indicaciones

El benazepril puede ser útil como vasodilatador en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y como agente antihipertensivo, en especial en perros. Existen evidencias razonables acerca de que los inhibidores de la ECA aumentan la sobrevida (cuando se los compara con un placebo) en perros con cardiomiopatía dilatada y una valvulopatía mitral. También se lo puede emplear en el tratamiento de los signos clínicos asociados con cardiopatía valvular y con desvíos de izquierda a derecha. Los inhibidores de la ECA también pueden ser beneficiosos como tratamiento adyuvante de la insuficiencia renal crónica y en las nefropatías perdedoras de proteínas.

En los gatos, el benazepril (o el enalapril) se puede emplear en el tratamiento de la hipertensión o como terapia adyuvante de la cardiomiopatía hipertrófica y para reducir la pérdida proteica asociada con la insuficiencia renal crónica.

Farmacología/Acciones

El benazepril es una prodroga con poca actividad farmacológica per se. Después de sufrir hidrólisis hepática se transforma en benazeprilato, que inhibe la conversión de angiotensina I en angiotensina II al bloquear la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II actúa como vasoconstrictor y estimula la producción de aldosterona en la corteza adrenal. Al bloquear la formación de angiotensina II, los inhibidores de la ECA reducen la presión arterial en pacientes hipertensos y la resistencia vascular en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Cuando se lo administra en perros con insuficiencia cardíaca a bajas dosis (0,1 mg/kg/12 horas), el benazepril mejora los signos clínicos pero no modifica en grado significativo la presión sanguínea (Wu y Juany, 2006).

- En los gatos con insuficiencia renal crónica, el benazepril redujo la presión arterial sistémica y la presión capilar glomerular e incrementó el flujo plasmático renal y volumen de filtración glomerular. También ayuda a mejorar el apetito.
- Al igual que el enalapril y el lisinopril (pero no el captopril), el benazepril no contiene grupos sulfhidrilo. Los inhibidores de la ECA que contienen grupos sulfhidrilo (por ej., captopril) tienen mayor tendencia a causar reacciones inmunomediadas.

Farmacocinética

En perros sanos, la administración oral de benazepril tiene absorción rápida y se convierte en el metabolito activo benazeprilato, el cual alcanza niveles máximos 75 minutos después de ser administrado. La vida media de eliminación del benazeprilato se aproxima a las 3,5 horas en perros sanos.

En los gatos, la inhibición de la ECA es prolongada (vida media de 16-23 horas) a pesar de la eliminación relativamente rápida del benazeprilato libre, debido a la elevada afinidad de éste por la ECA. Puesto que el enalaprilato exhibe una unión no lineal del benazeprilato a la ECA, las dosis mayores de 0,25 mg/kg, oral, sólo producen aumentos mínimos en el efecto máximo o en la duración máxima de la inhibición de la ECA (King, Maurer y col., 2003).

En las personas, se absorbe, aproximadamente, un 37% de una dosis administrada por vía oral; el alimento no afecta la extensión de la absorción. Alrededor del 95% del compuesto precursor y del metabolito activo se une a proteínas séricas. El benazepril y el benazeprilato son eliminados, principalmente, por vía renal. La disfunción renal leve a moderada no parece afectar en grado significativo la eliminación, porque la depuración biliar compensa en parte la reducción de la depuración renal. La disfunción hepática o la edad no alteran de manera apreciable los niveles de benazeprilato.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El benazepril está contraindicado en pacientes en los que se ha documentado hipersensibilidad a los inhibidores de la ECA.

Los inhibidores de la ECA se deben emplear con cautela en pacientes con hiponatremia o depleción de sodio, insuficiencia coronaria o cerebrovascular, anormalidades hematológicas preexistentes o una enfermedad del colágeno (por ej., lupus eritematoso sistémico). El tratamiento debe comenzar bajo supervisión estricta en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave.

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos del benazepril no está bien descrito en los perros, pero los efectos de otros inhibidores de la ECA se centran en el malestar gastrointestinal (anorexia, vómitos, diarrea). También podrían producir hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia. Por carecer de un grupo sulfhidrilo (a diferencia del captopril), el benazepril tiene menor probabilidad de desencadenar reacciones inmunomediadas. No obstante, en las personas se ha documentado el desarrollo de erupciones, neutropenia y agranulocitosis.

En gatos sanos que recibieron sobredosis leves (2 mg/kg/día, oral, durante 52 semanas), sólo se observó aumento del consumo de alimento y del peso corporal.

Seguridad en reproducción y lactancia

El benazepril atraviesa, aparentemente, la placenta. Altas dosis de inhibidores de la ECA en roedores han causado reducción del peso fetal e incremento en las tasas de mortalidad fetal y materna; hasta ahora no se informaron efectos teratogénicos, pero este fármaco se debería administrar durante la gestación sólo cuando los beneficios potenciales superan a los riesgos para la progenie. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante el primer trimestre de embarazo. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) Durante el segundo y tercer trimestres, la FDA la categoriza como clase D. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los

potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

■ El benazepril se distribuye en la leche en muy escasa cantidad.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La principal preocupación que plantea una sobredosis es la hipotensión; para corregir este efecto, se recomienda iniciar el tratamiento de sostén mediante expansión de volumen con solución salina normal. Debido a la acción prolongada del benazepril, se puede requerir supervisión y tratamiento a largo plazo. La sobredosificación masiva reciente se debe manejar mediante los protocolos de vaciado intestinal apropiados.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo benazepril, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ASPIRINA. La aspirina podría negar la disminución de la resistencia vascular periférica inducida por los inhibidores de la ECA; sin embargo, en un estudio en perros en el que se usó aspirina a dosis baja, los efectos hemodinámicos del enaprilato (metabolito activo del enalapril, una droga relacionada) no fueron afectados.
- AGENTES ANTIDIABÉTICOS (insulina, agentes orales). Es factible que haya un aumento del riesgo de hipoglucemia; se recomiendan mayores controles.
- DIURÉTICOS (furosemida, hidroclorotiacida). Es posible que aumenten los efectos hipotensores; algunos veterinarios recomiendan reducir la dosis de la furosemida (en un 25-50%) cuando se agrega enalapril o benazepril al tratamiento de la insuficiencia cardíaca.
- DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (por ej., espironolactona, triamtereno). Aumento de los efectos hiperpotasémicos, por lo que hay que incrementar los controles sobre la concentración sérica de potasio.
- LITIO. Es factible que se produzca un aumento de los niveles séricos de litio; reforzar los controles requeridos.
- SUPLEMENTOS CON POTASIO. Aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Consideraciones de laboratorio

■ Cuando se emplea yodohipurato de sodio 1123/1134 o pententato de tecnecio Tc⁹⁹ para obtener imágenes renales en pacientes con estenosis de la arteria renal, los inhibidores de la ECA pueden causar una reducción reversible en la localización y la excreción de estos agentes en el riñón afectado, que puede confundir la interpretación de las imágenes.

Posologías

CANINOS:

Para tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca:

- a) 0,25-0,5 mg/kg/día, oral (Miller y Tilley, 1995; Trepanier, 1999, Kittleson, 2007).
- b) 0,25-0,5 mg/kg cada 12-24 horas, oral (Ware, 1997).

Para tratamiento adyuvante de la hipertensión:

- a) 0,25 mg/kg cada 12 horas, oral (Brown y Henik, 2000).
- b) 0,25-0,5 mg/kg cada 12-24 horas. La coadministración con un bloqueante de los canales del calcio puede disminuir la presión arterial cuando la monoterapia resulta insuficiente. En perros diabéticos, la terapia con inhibidores de la ECA puede bloquear los efectos adversos de los bloqueantes de los canales del calcio (Brown, 2003).

c) Para la hipertensión asociada con la enfermedad renal perdedora de proteínas: 0,5 mg/kg/día, oral. La respuesta puede ser variable en los perros con hipertensión secundaria a otras enfermedades; por lo general, los inhibidores de la ECA son bien tolerados y pueden ser titulados sin emergencia (Stepian, 2006a).

FELINOS:

Para tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca:

- a) 0,25-0,5 mg/kg/día, oral (Trepanier, 1999; Kittleson, 2007).
- Para la insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión: 0,25-0,5 mg/kg cada 12-24 horas, oral (Atkins, 2003b).

Para tratamiento adyuvante de la hipertensión:

- a) 0,5-1 mg/kg/día, oral (Sparkes, 2003b).
- b) 0,25-1 mg/kg, 1-2 veces por día, oral. Debido a sus efectos antiproteinúricos, los inhibidores de la ECA son las drogas de primera elección para tratar la hipertensión en animales con proteinuria (Langston, 2003).
- c) 0,25-0,5 mg/kg/oral/día (Stepian 2006a).
- d) Para proteinuria, hipertensión asociada con enfermedad renal crónica: 0,25-0,5 mg/kg, oral, 1-2 veces por día (cada 12-24 horas); rara vez más alta (Polzin, 2006).

Controles

- Signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Niveles séricos de electrólitos, creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo, y proteínas en orina.
- Presión arterial (si se está tratando una hipertensión o ante la presentación de signos clínicos asociados con hipotensión).

Información al cliente

No interrumpir el tratamiento ni reducir las dosis en forma abrupta sin la aprobación del veterinario. Comunicarse con el veterinario en caso que los vómitos o la diarrea persistan, sean pronunciados o si el estado clínico del animal empeora.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de benazepril, un inhibidor de la ECA, se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es soluble en agua y etanol. No contiene grupos sulfhidrilo en su estructura.

El benazepril también puede ser conocido como: CGS-14824A (benazepril o clorhidrato de benazepril), Benace®, Boncordin®, Briem®, Cibace®, Cibacen®, Cibacene®, Fortekor®, Labopal®, Lotensin®, Lotrel®, Tensanil® o Zinadril®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El benazepril (y los productos combinados) en tabletas se deben almacenar a temperaturas inferiores a 30 °C, protegidos de la humedad y expender en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en los EE.UU.

En el Reino Unido (y en cualquier lugar): benazepril (tabletas): 2,5, 5 y 20 mg; *Fortekor*® (Novartis -Reino Unido); (POM-V). Aprobado para su uso en gatos para la insuficiencia renal crónica y para la insuficiencia cardíaca en perros.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clorhidrato de benazepril (tabletas orales recubiertas) con 5, 10, 20 y 40 mg; Lotensin® (Novartis); genéricos; (Rx).

También disponible en productos combinados con dosis fijas que contienen amlodipina (Lotrel®) o hidroclorotiacida (Lotensin HCT®).

BETAMETASONA BETAMETASONA. ACETATO DE BETAMETASONA, FOSFATO SÓDICO DE

Celestone®

GLUCOCORTICOIDE

Nota: la sección Información general de la monografía sobre Glucocorticoides contiene una descripción más completa acerca de la farmacología de estos agentes. Para uso tópico u ótico, véanse las secciones de Tratamiento tópico en Dermatología y Oído, en el Apéndice.

Consideraciones al recetar

- Glucocorticoide inyectable (larga acción) y tópico.
- Acción prolongada; 25-40 veces más potente que la hidrocortisona; no posee actividad mineralocorticoide.
- ▶ El objetivo es emplear la cantidad necesaria más baja posible durante el menor tiempo posible.
- ▶ Los efectos adversos principales son de naturaleza cushingoide asociados con la administración continua.
- Numerosas interacciones medicamentosas y de laboratorio cuando es usado por vía sistémica.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante del producto Betasone® (Schering) declara que el fármaco "está contraindicado en animales con infecciones bacterianas agudas o crónicas, a menos que se administren dosis terapéuticas de un antibiótico eficaz". La administración sistémica de glucocorticoides está, en general, contraindicada en pacientes con infecciones micóticas sistémicas (a menos que se empleen como tratamiento de reposición en pacientes con enfermedad de Addison), cuando se administra por vía IM en casos de trombocitopenia idiopática, y en pacientes con hipersensibilidad a un compuesto en particular. Los glucocorticoides inyectables de liberación sostenida se consideran contraindicados para la corticoterapia crónica de enfermedades sistémicas.

La administración de glucocorticoides sistémicos debe terminar en forma gradual cuando se ha empleado para fines diferentes al tratamiento "en salvas". Después del tratamiento crónico, la reducción gradual de las dosis debe ser lenta debido a que la secreción de ACTH endógena y la función corticosteroide tienen un retorno lento. Ante una situación estresante (por ej., cirugía, traumatismo, enfermedad, etc.) durante el período de reducción de la dosis o cuando aún no se han reanudado las funciones hipofisaria y adrenal se deben administrar glucocorticoides adicionales.

La corticoterapia puede inducir el parto en animales grandes durante los estadios finales de la gestación.

Efectos adversos

Los efectos adversos suelen estar asociados con la administración prolongada de estos fármacos, en especial si se usan dosis elevadas o todos los días (no en días alternos). Los efectos adversos se ponen de manifiesto, en la mayoría de las veces, como signos clínicos de hiperadrenocorticismo. Los glucocorticoides pueden retrasar el crecimiento en animales jóvenes. Muchos de los efectos potenciales, adversos y otros, se describen en la sección de Farmacología de la monografía correspondiente a Glucocorticoides, información general.

Los perros pueden presentar polidipsia, polifagia y poliuria, tanto durante el tratamiento "en salvas" breve como durante el mantenimiento en días alternos en los días que reciben la droga. Los efectos adversos en perros en asociación con el uso por largo palzo pueden incluir: pelaje seco y opaco, aumento de peso, jadeo, vómitos, diarrea, incremento de las enzimas hepáticas, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, lipidemia, activación o empeoramiento de la diabetes mellitus, consunción muscular y cambios del comportamiento (depresión, letargo, conductas viciosas). Estos efectos pueden requerir la interrupción del tratamiento o la administración de otro esteroide. Con la excepción de la poliuria, polidipsia y polifagia, las dosis antiinflamatorias no suelen causar efectos adversos, mientras que éstos son más comunes y más pronunciados cuando se emplean dosis inmunosupresoras.

La mayoría de los gatos requieren dosis más elevadas que los perros para lograr efecto clínico, pero tienden a manifestar menos efectos adversos. Pueden presentar poliuria, polidipsia, polifagia con aumento de peso, diarrea o depresión en forma ocasional. El tratamiento prolongado con dosis elevadas puede causar efectos "cushingoides".

Seguridad en reproducción y lactancia

Además de las contraindicaciones, los efectos adversos y las precauciones mencionados anteriormente, la betametasona reduce la producción de esperma y el volumen de semen e incrementa los porcentajes de espermatozoides anormales en perros.

Utilizar con cautela en las madres en lactancia. Los corticosteroides aparecen en leche y podrían suprimir el crecimiento, interferir con la producción de glucocorticoides endógenos o generar otros efectos indeseables en la progenie. Sin embargo, en pacientes humanos, varios estudios sugirieron que las cantidades excretadas en la leche materna son despreciables cuando la prednisona o prednisolona se administran en dosis que no superen los 20 mg/ día, o para el caso de la metilprednisolona sin superar los 8 mg/día, y que las dosis altas durante lapsos breves pueden no perjudicar a los bebés.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La administración de glucocorticoides durante cortos períodos de tiempo, aun en dosis masivas, no suele causar efectos perjudiciales. Se informó el caso de un perro que presentó efectos neurológicos agudos tras la ingestión accidental de glucocorticoides. Los pacientes que presentan signos clínicos deben recibir tratamiento de sostén.

El uso crónico de glucocorticoides puede causar efectos adversos graves (véase Efectos adversos más arriba).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo betametasona por vía sistémica, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANFOTERICINA B. Cuando se administra de manera concomitante con glucocorticoies puede causar hipopotasemia.

- AGENTES ANTICOLINESTERASA (por ej., piridostigmina, neostigmina, etc.). En los pacientes con miastenia gravis, la administración conjunta de glucocorticoides y agentes anticolinesterasa puede conducir a una profunda debilidad muscular; si es posible, suspender la administración de los agentes anticolinesterasa al menos 24 horas previo al uso de corticosteroides.
- ASPIRINA y OTROS SALICILATOS. Los glucocorticoides pueden reducir los niveles sanguíneos de salicilatos.
- BARBITÚRICOS. Pueden aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.
- CICLOFOSFAMIDA. Los glucocorticoides pueden inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; se puede requerir el ajuste de la dosis.
- CICLOSPORINA. La administración concomitante de glucocorticoides y ciclosporina puede aumentar los niveles en sangre de cada una de las drogas debido a la mutua inhibición del metabolismo hepático; la importancia clínica no está clara.
- DIGOXINA. Cuando los glucocorticoides se usan junto con glucósidos digitálicos, hay una mayor posibilidad de toxicidad por los digitálicos si se produce hipopotasemia; se recomienda efectuar el control diligente del potasio y los niveles de glucósidos digitálicos.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (por ej., furosemida, tiacidas). Cuando se administran en forma conjunta con los glucocorticoides pueden producir hipopotasemia.
- ESTRÓGENOS. Puede disminuir la depuración de corticosteroides.
- INSULINA. Los requerimientos pueden aumentar en los pacientes que reciben glucocorticoides.
- ISONIAZIDA. Puede disminuir sus niveles séricos debido a los glucocorticoides.
- KETOCONAZOL. La depuración de los corticosteroides puede estar reducida y se puede producir un aumento del área bajo la curva (AUC).
- MITOTANO. Puede alterar el metabolismo de los esteroides; se pueden necesitar dosis de esteroides más altas que lo usual para el tratamiento de la insuficiencia adrenal inducida por el mitotano.
- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.
- TEOFILINAS. Pueden ocurrir alteraciones de los efectos farmacológicos de cada una de las drogas.
- DROGAS ULCEROGÉNICAS (por ej., AINE). El uso conjunto con los glucocorticoides puede aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal.
- VACUNAS. Los pacientes que reciben corticosteroides en dosis inmunosupresoras no deben recibir vacunas a virus vivo atenuado ya que se puede aumentar la replicación viral; posterior a la administración de vacunas, toxoides o bacterinas se puede producir una disminución de la respuesta inmune en los pacientes que están recibiendo glucocorticoides.

Consideraciones de laboratorio

- Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles séricos de colesterol y los niveles urinarios de glucosa.
- Los corticosteroides pueden reducir la potasemia.
- Los glucocorticoides pueden suprimir la liberación de hormo-

- na tiroestimulante (TSH) y reducir los valores de T₃ y T₄. La administración crónica de glucocorticoides ha causado atrofia de la glándula tiroides.
- Los glucocorticoides pueden reducir la captación tiroidea del 1¹³¹.
- Los glucocorticoides pueden suprimir las reacciones a las pruebas cutáneas.
- Los glucocorticoides pueden inducir resultados negativos falsos de la prueba con nitroazul de tetrazolio para infecciones bacterianas sistémicas.
- La betametasona no hace reacción cruzada con el análisis del cortisol.

Posologías

CANINOS:

Para control del prurito:

a) Betasone® Aqueous Suspension: 0,25-0,5 ml/18 kg, IM. La dosis depende de la gravedad de la enfermedad. La dosificación puede ser repetida, si es necesario. El alivio se mantiene durante un período medio de 3 semanas. No aplicar más de 4 inyecciones. (Prospecto del producto; Betasone® – Schering). Nota: el producto ya no se comercializa en los EE.UU.

EQUINOS:

La fuente del producto es un problema. La alternativa es la triamcinolona (véase monografía correspondiente). (Nota: droga clase 4 ARCI-UCGFS).

Como glucocorticoide de acción relativamente corta para administración intraarticular:

 a) 6-15 mg/inyección intraarticular. La frecuencia de repetición se limita al número mínimo necesario para restaurar la normalidad (Frisbee, 2003).

Controles

La supervisión del tratamiento con glucocorticoides depende de la indicación, dosis, agente usado (porcentaje de actividad mineralocorticoide), esquema de dosificación (diario o en días alternos), duración de la terapia, y edad y estado físico del animal. El siguiente listado puede no ser apropiado o completo para todos los animales; si el paciente presenta efectos adversos, proceder a la evaluación y aplicar juicio clínico:

- Peso, apetito, signos de edema.
- Electrólitos séricos o en orina.
- Proteínas plasmáticas totales, albúmina.
- Glucemia.
- Crecimiento y desarrollo en animales jóvenes.
- Prueba de estimulación con ACTH, si es necesario.

Información al cliente

- Los propietarios deben seguir las instrucciones posológicas y no interrumpir el tratamiento en forma abrupta sin consultar al veterinario.
- Los clientes deben estar informados acerca de los efectos adversos potenciales de estos fármacos y comunicarse con el veterinario si éstos son pronunciados o empeoran.

Química/Sinónimos

La betametasona, un glucocorticoide sintético, se encuentra disponible como base y sales de dipropionato, acetato y fosfato de sodio. La base se emplea en las formas posológicas orales. Las sales de acetato de sodio y fosfato de sodio se usan en las preparaciones inyectables. La sal de dipropionato se emplea en formulaciones tópicas y en combinación con la sal de fosfato de sodio en una preparación inyectable aprobada para uso veterinario.

La betametasona se encuentra como polvo cristalino, inodoro, de color blanco o blanquecino. Es insoluble en agua y prácticamente insoluble en alcohol. La sal de dipropionato es un polvo inodoro de color blanco o blanco crema, prácticamente insoluble en agua y escasamente soluble en alcohol. La sal de fosfato de sodio es un polvo higroscópico, blanco o casi blanco e inodoro, libremente hidrosoluble y levemente soluble en alcohol.

La betametasona es también conocida como flubenisolona o Celestone®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de betametasona se deben almacenar en envases bien cerrados a 2-30 °C. La solución oral se debe almacenar en envases bien cerrados, protegidos de la luz y mantenidos por debajo de 40 °C. La preparación inyectable de fosfato de sodio se debe almacenar protegida de la luz a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar el congelamiento. El producto inyectable combinado para uso veterinario (Betasone®) se debe almacenar a 2-30 °C, protegido de la luz y del congelamiento.

Cuando el fosfato sódico de betametasona se mezcló con heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, cloruro de potasio, complejos vitamina B con vitamina C, dextrosa al 5% en agua, dextrosa al 5% en Ringer, dextrosa al 5% en solución de Ringer lactato, solución de Ringer lactato para invección o solución salina normal no se observó incompatibilidad física inmediata o después de 4 horas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

El siguiente producto ya no es fabricado, aparentemente, en los EE.UU.. Betametasona, dipropionato, inyectable, equivalente a 5 mg/ml de betametasona y betametasona fosfato sódico equivalente a 2 mg/ml en frascos de 5 ml; Betasone® (Schering-Plough); (Rx). Aprobado para empleo en caninos.

El valerato de betametasona también se encuentra en los productos Gentocin® Otic, Gentocin® Topical Spray y Topagen® Ointment (Schering-Plough). El mercado veterinario dispone de numerosos productos óticos y tópicos que contienen betametasona y gentamicina. Véase Apéndice para obtener más información.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Betametasona tabletas: 0,6 mg; Celestone® (Schering); (Rx).

Betametasona solución: 0,6 mg/5 ml en 118 ml; Celestone® (Schering); (Rx).

Betametasona (inyectable): betametasona (como fosfato sódico) 3 mg/ml y acetato de betametasona 3 mg/ml inyectable, en frascos de 5 ml; Celestone Soluspan® (Schering); genérico (Rx).

BETANECOL, CLORURO DE

Urecholine®

COLINÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Agente colinérgico usado en especial para incrementar la contractilidad de la vjiga; tratamiento sintomático de la disautonomía.
- Las principales contraindicaciones son las obstrucciones gastrointestinales o urinarias o si la integridad de la pared de la vejiga está en duda.
- ▶ Efectos adversos: salivación, lagrimeo, micción, defecación.
- ▶ La administración IV o SC puede causar una crisis colinérgica; disponer de atropina para resolver esta situación.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, el betanecol se emplea en especial para estimular las contracciones vesicales en animales pequeños. También puede usarse como estimulante esofágico o gastrointestinal general, pero fue suplantado por la metoclopramida y/o neostigmina para estas indicaciones.

Farmacología/Acciones

El betanecol es un estimulante directo de los receptores colinérgicos. Sus efectos son principalmente muscarínicos y en las dosis habituales no tiene actividad nicotínica significativa. Es más resistente a la hidrólisis por la colinesterasa que la acetilcolina y, por lo tanto, su acción es más prolongada.

Los efectos farmacológicos comprenden aumento del peristaltismo esofágico y del tono del esfínter esofágico inferior; aumento del tono y el peristaltismo gástricos e intestinales; incremento de las secreciones gástricas y pancreáticas; aumento del tono del músculo detrusor de la vejiga y reducción de la capacidad vesical. La administración parenteral de dosis elevadas ha causado aumento de las secreciones bronquiales y constricción bronquial, miosis, lagrimeo y salivación. La administración SC u oral causa efectos gastrointestinales y urinarios predominantes.

Farmacocinética

No se halló información acerca de las características farmacocinéticas de este agente en animales. En las personas, el betanecol tiene escasa absorción a través del tracto gastrointestinal y la acción comienza, en general, 30-90 minutos después de la dosis oral. Los efectos comienzan a los 5-15 minutos después de la administración SC, y alcanzan niveles máximos a los 30 minutos. Después de usar dosis elevadas, la acción puede persistir hasta 6 horas luego de la administración oral y 2 horas después de utilizar la vía SC. La administración SC produce mayor estimulación urinaria que la oral.

El betanecol no ingresa al sistema nervioso central (SNC) cuando se emplea en las dosis habituales; se desconocen otros aspectos de su distribución. Tampoco se conocen las rutas metabólicas o de excreción.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las contraindicaciones para la terapia con betanecol incluyen: obstrucción del cuello vesical o de otros puntos de la salida urinaria, integridad cuestionable de la pared vesical (por ej., después de una

cirugía reciente de la vejiga urinaria), hipertiroidismo, enfermedad ulcerosa péptica o presencia de otras lesiones inflamatorias gastrointestinales, cirugía gastrointestinal reciente con resecciones/ anastomosis, obstrucción gastroentérica o peritonitis, hipersensibilidad a la droga, epilepsia, asma, enfermedad u oclusión coronaria, hipotensión, bradicardia grave, vagotonía o inestabilidad vasomotora. Si la resistencia al flujo de salida urinaria está incrementada debido a hipertonía uretral (¡no en casos de obstrucción mecánica!), el betanecol debería usarse sólo con otro agente que reduzca en grado suficiente aquella resistencia (por ej., diazepam, dantroleno [músculo estriado] o fenoxibenzamina [músculo liso]).

Efectos adversos

Los efectos adversos asociados con la administración oral en animales pequeños suelen ser leves y los más probables son vómitos, diarrea, salivación y anorexia. Los efectos cardiovasculares (bradicardia, arritmias, hipotensión) y respiratorios (asma, disnea) son más probables sólo después de una sobredosis o de la administración SC de dosis elevadas.

La salivación, el lagrimeo y el dolor abdominal son efectos adversos posibles en caballos.

No se recomienda la administración IM o IV, excepto en situaciones de emergencia cuando puede emplearse la vía IV. La administración IV puede producir reacciones colinérgicas intensas. La aplicación por vía IV o SC requiere contar con atropina para resolver los posibles efectos adversos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

No se sabe si el betanecol se distribuye en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosificación son principalmente colinérgicos. Los efectos muscarínicos (salivación, micción, defecación, etc.) son comunes después de la administración oral o SC. La administración IM o IV puede causar una crisis colinérgica florida con colapso circulatorio, diarrea hemorrágica, shock y paro cardíaco.

La intoxicación con betanecol se debe tratar con atropina (la monografía sobre Atropina presenta más información). La epinefrina se puede emplear para tratar el broncoespasmo.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo betanecol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS ANTICOLINÉRGICAS (por ej., atropina, glicopirrolato, propantelina). Pueden antagonizar los efectos del betanecol.
- DROGAS COLINÉRGICAS (por ej., neostigmina, fisostigmina, piridostigmina). Debido a los efectos colinérgicos adicionales, el betanecol no debería ser utilizado junto con otras drogas colinérgicas.
- DROGAS QUE BLOQUEAN LA ACCIÓN GANGLIONAR (por ej., mecamilamina). Pueden producir graves efectos gastrointestinales e hipotensivos.
- QUINIDINA, PROCAINAMIDA. Pueden antagonizar los efectos del betanecol.

Posologías

Nota: el producto inyectable no se comercializa más en los EE.UU.

CANINOS:

Para indicaciones urinarias:

- a) Para incrementar contractilidad vesical: 5-25 mg (dosis total) oral, cada 8 horas (Lane, 2000).
- b) 5-15 mg (dosis total) oral, cada 8 horas (Lulich, 2003).
- c) 5-25 mg (dosis total) oral, cada 8 horas (Bartges, 2003a).
- d) 2,5-25 mg (dosis total) oral, cada 8 horas (Coates, 2004).

Para incrementar el tono del esfínter esofágico:

a) 0,5-1 mg/kg cada 8 horas oral (Jones, 1985).

Para terapia sintomática de disautonomía:

- a) 2,5-7,5 mg (dosis total), oral, dividido en 2-3 tomas diarias; puede mejorar la motilidad gastrointestinal y el vaciamiento de la vejiga (Sisson, 2004).
- b) 1,25-5 mg (dosis total), oral, 1 vez al día (Willard, 2003a).
- c) 0,05 mg/kg cada 12 horas, SC; aumentar con lentitud, según se requiera. Si bien la vía SC brinda los mejores resultados, también se puede utilizar 1,25-5 mg (dosis total) oral, cada 12 horas (O'Brien, 2003).

FELINOS:

Para incrementar contractilidad vesical:

- a) 1,25-7,5 mg (dosis total) oral, 2-3 veces por día (Lane, 2003).
- b) 1,25-7,5 mg/gato, oral, cada 8 horas (Osborne, Kruger y col., 2000; Bartges, 2003a).

Para terapia sintomática de disautonomía:

- a) 2,5-7,5 mg (dosis total), oral, dividido en 2-3 tomas diarias; puede mejorar la motilidad gastrointestinal y el vaciamiento vesical (sisson, 2004).
- b) 1,25-5 mg/día, oral (Willard, 2003a).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

Para estimular actividad del músculo detrusor:

- a) 0,025-0,075 mg/kg cada 8 horas, SC. La dosis es variable y se debe ajustar para cada paciente (Jose-Cunilleras y Hinchcliff, 1999).
- Si las contracciones vesicales son débiles:
- a) 0,025-0,075 mg/kg SC 2-3 veces; o 0,25-0,75 mg/kg oral, 2-4 veces por día. Nota: la dosis oral es 10 veces aquella correspondiente a la vía SC (Schott II y Carr, 2003).

BOVINOS

Para terapia médica adyuvante (con fluidoterapia, vaselina y AINE, si es necesario) de la dilatación/dislocación cecal:

a) Sólo si el animal es "normal", o muy poco alterado, hay defecación y el tacto rectal no revela torsión o retroflexión. Si no se cumplen estos criterios, o no hay evolución favorable dentro de las 24 horas del tratamiento médico, se recomienda el procedimiento quirúrgico. Betanecol 0,07 mg/kg, SC, 3 veces por día durante 2 días. Hacer ayuno de 24 horas y luego en forma gradual ofrecer cantidades crecientes de heno si se produce la defecación y resuelve la dilatación/dislocación cecal (Meylan, 2004).

Controles

- Eficacia clínica.
- Frecuencia de micción, volumen orinado, palpación vesical.
- Efectos adversos (véase más arriba).

Información al cliente

- Administrar la medicación con el estómago vacío a menos que el veterinario indique lo contrario.
- Comunicarse con el profesional si la salivación o los efectos gas-

trointestinales (vómitos, diarrea o anorexia) son pronunciados o persistentes.

Química/Sinónimos

El betanecol, un éster colinérgico sintético, es un polvo cristalino ligeramente higroscópico, blanco o incoloro, con cierto olor a aminas o "pescado". Exhibe polimorfismo, una forma tiene punto de fusión a 211 °C y la otra a 219 °C; 1 g se disuelve en alrededor de 1 ml de agua o 10 ml de alcohol.

El cloruro de betanecol también puede ser conocido como: cloruro de carbamilmetilcolina, Duvoid®, Myotonachol®, Muscaran®, Myo Hermes®, Myocholine®, Myotonine®, Ucholine®, Urecholine®, Urocarb® o Urotonine®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de betanecol se deben almacenar a temperatura ambiente en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Betanecol, cloruro de (tabletas): 5, 10, 25 y 50 mg; Urecholine® (Odyssey); genérico; (Rx).

Antiguamente se disponía en el comercio de un producto inyectable; es posible hacer una preparación magistral para lograr una formulación inyectable.

BICARBONATO DE SODIO

Neut®

ALCALINIZANTE

Consideraciones al recetar

- Agente alcalinizante empleado para tratar la acidosis metabólica y alcalinizar la orina; puede ser empleado como adyuvante en las crisis hipercalcémicas o hiperpotasémicas.
- ▶ Contraindicaciones: el bicarbonato parenteral en general se contraindica en pacientes con alcalosis metabólica o respiratoria, excesiva depleción de cloruro secundaria a vómito o aspiración gastrointestinal, riesgo de alcalosis hipoclorémica inducida por diuréticos o con hipocalcemia donde la alcalosis puede inducir tetania.
- ▶ Cautela extrema: hipocalcemia. Cuidado: insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, hipertensión, oliguria o sobrecarga de volumen.
- ▶ Efectos adversos: especialmente con terapia parenteral (dosis alta): alcalosis metabólica, hipopotasemia, hipocalcemia, alcalosis "exagerada", hipernatremia, sobrecarga de volumen, insuficiencia cardíaca congestiva, desvíos en la curva de disociación del oxígeno que reducen la oxigenación tisular y acidosis paradójica del sistema nervioso central (SNC) que conduce al paro respiratorio. Si se emplea durante la resucitación cardiopulmonar: hipercapnia si el paciente no está bien ventilado; los animales pueden estar predispuestos a la fibrilación ventricular.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El bicarbonato de sodio se indica para tratar la acidosis metabólica y alcalinizar la orina. También se emplea como terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis hipercalcémicas o hiperpotasémicas.

Farmacología/Acciones

El ion bicarbonato es la base conjugada del sistema amortiguador bicarbonato:ácido carbónico, el principal neutralizante extracelular corporal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Por lo general, la administración parenteral de bicarbonato se contraindica en pacientes con alcalosis metabólica o respiratoria, excesiva depleción de cloruro secundaria a vómito o aspiración gastrointestinal, riesgo de alcalosis hipoclorémica inducida por diuréticos o con hipocalcemia donde la alcalosis puede inducir tetania.

Emplear con extrema cautela (infusión muy lenta) en pacientes con hipocalcemia. Debido a la potencial carga sódica, emplear con cuidado en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, hipertensión, oliguria o sobrecarga de volumen.

Efectos adversos

El tratamiento con bicarbonato de sodio (especialmente por vía parenteral en dosis alta) puede asociarse con alcalosis metabólica, hipopotasemia, hipocalcemia, alcalosis "exagerada", hipernatremia, sobrecarga de volumen, insuficiencia cardíaca congestiva, desvíos en la curva de disociación del oxígeno que reducen la oxigenación tisular, y acidosis paradójica del SNC (la cual conduce al paro respiratorio).

Cuando el bicarbonato de sodio se emplea durante la resucitación cardiopulmonar puede causar hipercapnia si el paciente no está bien ventilado; los animales pueden estar predispuestos a la fibrilación ventricular.

El bicarbonato por vía oral o parenteral (en especial en las dosis más altas) puede contribuir con cantidades significativas de sodio y dar lugar a hipernatremia y sobrecarga de volumen; utilizar con prudencia en animales afectados por insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal aguda.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se efectuaron estudios sobre seguridad reproductiva. Antes de la administración, valorar la proporción riesgos/beneficios.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El bicarbonato de sodio puede ocasionar alcalosis pronunciada, con irritabilidad o tetania si es sobredosificado o infundido con celeridad. Las dosis deben ser controladas con minuciosidad y se indica la supervisión frecuente del estado electrolítico y equilibrio ácido/base.

El tratamiento puede consistir en la simple suspensión de la administración si la alcalosis es leve o utilizar una máscara con reventilación. La alcalosis pronunciada puede demandar terapia cálcica IV. Si hay hipopotasemia puede necesitarse cloruro de sodio o de potasio.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo bicarbonato de sodio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ AGENTES ANTICOLINÉRGICOS. El uso concomitante de bicar-

bonato de sodio por vía oral puede disminuir la absorción; dar por separado.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, itraconazol). La administración oral concomitante de bicarbonato puede disminuir la absorción; administrar por separado.
- CIPROFLOXACINA; ENROFLOXACINA. La solubilidad de la ciprofloxacina y la enrofloxacina está disminuida en los medios alcalinos; los pacientes con orina alcalina deben ser controlados en busca de cristaluria.
- CORTICOSTEROIDES. Los pacientes que están recibiendo altas dosis de bicarbonato de sodio y ACTH o glucocorticoides pueden desarrollar hipernatremia.
- DIURÉTICOS (por ej., tiacidas, furosemida). El uso concurrente del bicarbonato de sodio en pacientes que están recibiendo diuréticos perdedores de potasio puede causar alcalosis hipoclorémica.
- EFEDRINA. Cuando la orina es alcalinizada por el bicarbonato de sodio, la excreción puede estar disminuida.
- ANTIHISTAMÍNICOS H₂ (por ej., cimetidina, ranitidina). La administración oral concomitante de bicarbonato de sodio puede reducir la absorción; administrar por separado.
- PRODUCTOS CON HIERRO. La administración oral concomitante de bicarbonato de sodio puede disminuir la absorción; administrar por separado.
- MEDICAMENTOS ORALES. Debido a que la administración oral de bicarbonato de sodio puede aumentar o disminuir la velocidad y/o la extensión de la absorción de muchas drogas suministradas por vía oral, se recomienda evitar administrar cualquier droga dentro del lapso de 1-2 horas al uso del bicarbonato de sodio.
- QUINIDINA. Cuando la orina es alcalinizada por el bicarbonato de sodio, la excreción puede estar disminuida.
- SALICILATOS. Cuando la orina es alcalinizada por el bicarbonato de sodio, la excreción de los ácidos débiles puede estar aumentada.
- SUCRALFATO. La administración oral de bicarbonato puede disminuir la eficacia del sucralfato si se administran en forma concurrente.
- TETRACICLINAS. La administración oral concomitante de bicarbonato de sodio puede disminuir la absorción; administrar por separado.

Posologías

CANINOS/FELINOS:

Para la acidosis metabólica grave:

a) El principal objetivo terapéutico debe ser la eliminación de la causa subyacente de la acidosis. Si las causas no son reversibles en lo inmediato, si el pH arterial es <7,2 (7,1 si hay cetoacidosis diabética) y los procedimientos ventilatorios no han neutralizado la acidemia, se debería considerar la terapia con bicarbonato.

mEq de bicarbonato requeridos = 0.5 x peso corporal en kg x (CO, total deseado – CO, total medido en mEq/L).

Administrar la mitad de la dosis calculada con lentitud (durante 3-4 horas), por vía IV. Volver a medir gases en sangre y valorar el cuadro clínico del animal. Evitar la hiperalcalinización (Schaer, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de la cetoacidosis diabética:

Nota: el uso del bicarbonato para esta indicación es algo controvertido.

 a) Si el bicarbonato plasmático es ≤ 11 mEq/L, administrar bicarbonato.

Dosis (en mEq) = peso corporal en kg x 0.4 x (12 - bicarbonato del paciente) x 0.5.

Administrar la dosis en un lapso de 6 horas en los líquidos IV y luego volver a controlar la concentración de bicarbonato en sangre o el CO_2 venoso total. Si el bicarbonato todavía es ≤ 11 mEq/L, recalcular la posología y repetir la terapia (Nelson y Feldman, 1988).

Para la acidosis metabólica en situaciones críticas agudas (paro cardíaco):

- a) 1 mEq/kg IV inicialmente, seguido por 0,5 mEq/kg a intervalos de 10-15 minutos durante la resucitación cardiopulmonar (Moses, 1988).
- No administrar durante los primeros 5-10 minutos del paro, luego 0,5 mEq/kg cada 5 minutos (Haskins, 1989).

Para el tratamiento adyuvante de crisis hipercalcémicas:

a) mEq de bicarbonato requeridos = 0,3 x peso corporal en kg x (mEq/L de bicarbonato plasmático deseado – mEq/L de bicarbonato plasmático medido), o 1 mEq/kg IV cada 10-15 minutos; dosis total máxima: 4 mEq/L (Kruger, Osborne y Polzin, 1986).

Para el tratamiento adyuvante en crisis hiperpotasémicas:

- a) Si no se conoce el valor de bicarbonato sérico o CO₂ total: 2-3 mEq/kg IV en 30 minutos si el paciente tiene hipoperfusión tisular o insuficiencia renal y no presenta cetoacidosis diabética. Emplear con criterio (Willard, 1986).
- b) 1-2 mEq/kg IV lenta (Macintire, 2006a).

Acidosis metabólica secundaria a insuficiencia renal:

- a) Perros: dosis inicial 8-12 mg/kg oral cada 8 horas; ajustar la dosis para obtener concentraciones de $\rm CO_2$ total de 18-24 mEq/L en la insuficiencia renal. Aunque inferior a la medición del $\rm CO_2$ total, el pH urinario puede aprovecharse como pauta en los ajustes de la dosis. El pH urinario debería estar entre 6,5 y 7 (Polzin y Osborne, 1985).
- b) Dosis inicial: 8-12 mg/kg cada 8 horas; ajustar la dosis para alcanzar concentraciones de CO₂ total de 18-24 mEq/L (Allen, 1989).
- c) 8-12 mg/kg/8-12 horas, oral (Vaden, 2007).

Para alcalinizar la orina:

- a) La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Inicialmente administrar 650 mg-5,85 g, por vía oral por día, dependiendo del tamaño del paciente y el valor del pH urinario previo al tratamiento. El objetivo de la terapia es mantener un pH urinario cercano a 7; evitar el pH >7,5 (Osborne y col., 1989).
- b) Para terapia adyuvante en la disolución y/o prevención de urolitiasis de urato en perros: 0,5-1 g (1/8-1/4 cucharada de té)/5 kg, 3 veces por día. El objetivo terapéutico es alcanzar un pH urinario de 7-7,5 (Senior, 1989).

EQUINOS:

Para la acidosis metabólica:

 a) Asociada con cólico; si el pH es <7,3 y el déficit de base >10 mEq/L, estimar el requerimiento de bicarbonato con la formulación: déficit de bicarbonato (HCO³⁻ mEq) = déficit de base (mEq/L) x 0,4 x peso corporal (kg).

Puede administrarse como solución de bicarbonato de sodio al 5%. Cada litro de solución contiene 600 mEq de bicarbonato (hipertónico) y no debería infundirse con mayor rapidez que 1-2 L/hora. Puesto que los caballos acidóticos con cólico también tienden a estar deshidratados. puede ser preferible administrar bicarbonato de sodio isotónico (150 mEq/L), (Stover, 1987).

RUMIANTES:

Para la acidosis:

- a) 2-5 mEq/kg IV durante un período de 4-8 horas (Howard, 1986).
- b) Para terneros acidóticos (en general comatosos) con deshidratación grave (10-16%): utilizar bicarbonato de sodio isotónico (156 mEq/L). La mayoría de los terneros requieren cerca de 2 L de esta solución infundidos durante 1-2 horas; luego cambiar por solución salina y bicarbonato isotónicos o una solución electrolítica balanceada. El bicarbonato de sodio isotónico puede prepararse disolviendo 13 g de bicarbonato en 1 L de agua estéril. La salina y el bicarbonato isotónicos se pueden preparar mezclando 1 L de salina isotónica con 1 L de bicarbonato de sodio isotónico (Radostits, 1986).

AVES:

Para la acidosis metabólica:

a) 1 mEq/kg inicialmente IV (luego SC) durante 15-30 minutos hasta un máximo de 4 mEq/kg (Clubb, 1986).

Controles

- Estado ácido/base.
- Electrólitos séricos.
- pH urinario (si se aprovecha para alcalinizar la orina).

Química/Sinónimos

Agente alcalinizante, el bicarbonato de sodio se presenta como un polvo cristalino blanco, con leve sabor salino o alcalino. Es soluble en agua e insoluble en alcohol; 1 g contiene cerca de 12 mEg de cada uno; 84 mg contienen 1 mEq de cada uno. Una solución al 1,5% es aproximadamente isotónica. Una solución al 8,4% puede hacerse isotónica diluyendo cada ml con 4,6 ml de agua estéril para inyección.

También se lo conoce como: bicarbonato de sosa, E500, carbonato monosódico, natrii bicarbonas, natrii hidrogenocarbonas, carbonato hidrógeno sodio, carbonato ácido sodio, sal de Vichy o NaHCO3; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben ser conservadas en recipientes herméticos, de preferencia a temperatura ambiente (15-30 °C). La formulación inyectable debe ser mantenida a temperaturas menores de 40 °C y preferentemente a temperatura ambiental; evitar la congelación.

El bicarbonato en polvo es estable en aire seco, pero se descompone lentamente expuesto en aire húmedo.

El bicarbonato de sodio se considera físicamente compatible con las siguientes soluciones IV y medicaciones: dextrosa en agua, combinaciones dextrosa/solución salina y dextrosa/solución de Ringer, cloruro de sodio inyectable, sulfato de amikacina, aminofilina, amobarbital sódico, anfotericina B, sulfato de atropina, tosilato de bretilio, carbenicilina disódica, cefoxitina sódica, cefalotina sódica, cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, clorotiacida sódica, clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, maleato de ergonovina, gluceptato/lactobionato de eritromicina, Innovar®, heparina sódica, hialuronidasa, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lidocaína, bitartrato de metaraminol, metotrexato sódico, clorhidrato de metildopato, nafcilina sódica, sulfato de netilmicina, oxacilina sódica, oxitocina, fenobarbital sódico, clorhidrato de fenilefrina, fenitoína sódica, fitonadiona, cloruro de potasio, edisilato de proclorperacina, y yoduro de sodio.

El bicarbonato de sodio tiene información de compatibilidad conflictiva o depende de factores de concentración o un diluyente con las siguientes drogas o soluciones: soluciones inyectables de Ringer/Ringer lactato, sodio lactato 1/6 M, ampicilina sódica, cloruro/gluconato de calcio, meticilina sódica, penicilina G potásica, pentobarbital sódico, clorhidrato de promacina, tiopental sódico, clorhidrato de vancomicina, clorhidrato de verapamilo y complejo vitamínico B con vitamina C. Consultar con referencias especializadas o farmacéuticos hospitalarios para la obtención de información más específica.

El bicarbonato de sodio se considera físicamente incompatible con las siguientes soluciones o drogas: alcohol 5%/dextrosa 5%, dextrosa al 5% en solución de Ringer lactato, lactato de amrinona, ácido ascórbico inyectable, carmustina, cisplatino, fosfato de codeína, corticotropina, clorhidrato de dobutamina, clorhidrato de epinefrina, glicopirrolato, clorhidrato de hidromorfona, imipenem-cilastatina, insulina regular, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de labetolol, bitartrato de levorfanol, sulfato de magnesio, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de metadona, clorhidrato de metoclopramida, bitartrato de norepinefrina, clorhidrato de oxitetraciclina, lactato de pentazocina, clorhidrato de procaína, secobarbital sódico, sulfato de estreptomicina, cloruro de succinilcolina y clorhidrato de tetraciclina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Bicarbonato de sodio 8,4% (1 mEq/ml) (inyectable) en frascos con 50 ml (50 mEq/frasco), 100 ml (100 mEq/frasco) y 500 ml (500 mEq/frasco). Disponible como genérico, (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Productos inyectables:

Bicarbonato de sodio, solución aditiva neutralizante al 4% (0,48 mEq/ml) en frascos con 5 ml (2,4 mEq); al 4,2% (0,5 mEq)/mL) 5 ml en frascos de 6 ml (2,5 mEq); Neut® (Abbott). Bicarbonato de sodio (American Pharmaceutical Partners); (Rx).

Bicarbonato de sodio (inyectable) al 4,2%(0,5 mEq/ml) en jeringas con 10 ml (5 mEq) en jeringas Bristoject®; genérico; (Hospira, American Pharmaceutical Partners); (Rx).

Bicarbonato de sodio (inyectable) al 5% (0,6 mEq/ml) en frascos con 500 ml (297,5 mEq); genéricos (Hospira, Baxter, McGaw); (Rx). Bicarbonato de sodio (inyectable) al 7,5% (0,9 mEq/ml) en ampollas, jeringas, frascos y jeringas Bristoject® con 50 ml (44,6 mEq), y 200 ml (179 mEq) MaxiVials; genéricos; (Hospira, American Regent, American Pharmaceuticals Partner); (Rx).

Bicarbonato de sodio (inyectable) al 8,4% (1 mEq/ml) en jeringas de 10 ml (10 mEq) y 50 ml (50 mEq) y frascos de 50 ml (50 mEq/frasco); genéricos; (Hospira, American Regent, American Pharmaceutical Partners); (Rx).

Productos orales:

Tabletas con 325 y 650 mg (1 g de bicarbonato de sodio proporciona 11,9 mmol de sodio y 11,9 mmol de bicarbonato); genérico; (producto de venta libre).

Polvo: 120, 300 y 450 g; genérico; (producto de venta libre).

Cápsulas con bicarbonato de sodio y omeprazol (de liberación inmediata) 20 mg de omeprazol/1100 mg de bicarbonato de sodio y 40 mg de omeprazol/1100 mg de bicarbonato de sodio; Zegerid® (Santaurus); (Rx).

Omeprazol/bicarbonato de sodio en polvo para suspensión: 20 mg de omeprazol/1680 mg de bicarbonato de sodio y 40 mg de omeprazol/1680 mg de bicarbonato de sodio; Zegerid® (Santaurus); (Rx).

BISACODIL

Dulcolax®

LAXANTE ORAL/RECTAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Laxante usado en perros y gatos.
- Contraindicado en pacientes con obstrucción gastrointestinal.
- ▶ Puede causar espasmos gastrointestinales y diarrea.
- ▶ No administrar con productos lácteos o antiácidos.

Usos/Indicaciones

El bisacodil, en preparaciones para uso oral o rectal, se emplea como catártico en perros y gatos.

Farmacología/Acciones

No se ha establecido el mecanismo de la acción laxante. Se piensa que incrementa el peristaltismo mediante estimulación directa de los plexos nerviosos intramurales del músculo liso intestinal. También incrementa el acúmulo de iones y líquido en el intestino grueso, lo cual realza el efecto catártico.

Farmacocinética

La absorción es mínima tras la administración oral o rectal. El inicio de la acción tiene lugar 6-10 horas después de la administración oral y 15-60 minutos después de la rectal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los catárticos están contraindicados en casos de obstrucción intestinal (no constipación), sangrado rectal no diagnosticado o en pacientes susceptibles a la perforación intestinal.

El bisacodil sólo debe ser utilizado durante un corto lapso ya que el uso prolongado puede dañar a las neuronas mientéricas.

Efectos adversos

El bisacodil produce relativamente pocos efectos adversos cuando es usado de manera ocasional; puede causar espasmos gastrointestinales, náuseas o diarrea.

Seguridad en reproducción y lactancia

En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga como clase \boldsymbol{B} para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

El bisacodil puede ser distribuido hacia la leche pero en cantidades tales que es poco probable que causen problemas a las crías en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis pueden causar espasmos digestivos intensos, diarrea, vómitos y desequilibrio hidroelectrolítico. Es preciso controlar a los animales y proceder a la reposición de líquidos y electrólitos según sea necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo bisacodil, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS/LECHE. No administrar leche o antiácidos dentro del lapso de 1 hora en relación con la administración de bisacodil en tabletas, ya que puede causar una desintegración prematura de la cobertura entérica.
- DROGAS ORALES. Los laxantes podrían disminuir el tiempo de tránsito gastrointestinal afectando, de esta manera, la absorción de otros fármacos. Administrar estas otras drogas con 2 horas de separación.

Posologías

Nota: los enemas y los supositorios pediátricos de bisacodil ya no están disponibles en los EE.UU. Los supositorios pediátricos humanos tenían 5 mg; los supositorios para adultos tienen 10 mg y pueden ser cortados a lo largo para así aproximarse a un supositario pediátrico.

CANINOS:

Como catártico:

- a) Una tableta de 5 mg oral para los perros pequeños; una o dos tabletas con 5 mg (10-15 mg) para los perros medianos. No romper las tabletas (Willard, 2003a).
- b) 5-20 mg (1-4 tabletas) oral, 1 vez por día, o 1-3 supositorios pediátricos (Sherding, 1994).

FELINOS:

Como catártico:

- a) Una tableta de 5 mg oral; no romper las tabletas (Willard 2003a).
- b) 5 mg (1 tableta), oral, 1 vez por día, o 1-3 supositorios pediátricos (Sherding, 1994).
- c) Una tableta de 5 mg oral por día. Se puede combinar con la administración de fibras. Si se emplea por tiempo prolongado, evitar las dosis diarias, porque puede lesionar las neuronas mientéricas (Washabau, 2001).

Información al cliente

- Si se emplean tabletas para uso oral, no triturarlas ni permitir que el animal las mastique, porque pueden producir espasmos intestinales intensos.
- A menos que el veterinario indique lo contrario, el bisacodil sólo debe usarse en forma "ocasional". El uso prolongado puede dañar los nervios en la pared del colon y ha conducido a la dependencia de laxantes en las personas.

Química/Sinónimos

El bisacodil, un laxante difenilmetano, es un polvo cristalino de color blanco o blanquecino. Es prácticamente insoluble en agua y escasamente soluble en alcohol.

El bisacodil también puede ser conocido como bisacodylum; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad

Los supositorios y tabletas con cobertura entérica se deben almacenar a temperaturas inferiores a 30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Bisacodil (tabletas con cobertura entérica): 5 mg; Alophen® (Numark), Bisalax® (Bergen Brunswig), Dulcolax® (Boehringer

Ingelheim), Fleet® Laxative (Fleet), Modane® (Savage Lab), Bisac-Evac® (G & W Lab), Caroid® (Mentholatum Co), Correctol® (Schering Plough), Feen-a-mint® (Schering-Plough); genérico; (producto de venta libre).

Bisacodil (tabletas de liberación lenta): 10 mg; Doxidan® (Pharmacia); (producto de venta libre).

Bisacodil (supositorios): 10 mg; *Dulcolax*® (Boehringer Ingel heim), *Bisacodyl Uniserts*® (Upsher-Smith), *Bisa-Lax*® (Bergen Brunswig), *Bisac-Evac*® (G & W Labs), *Fleet*® *Laxative* (Fleet); genérico; (producto de venta libre).

BISMUTO, SUBSALICILATO DE

BSS, Pepto-Bismol®

ANTIDIARREICO

Consideraciones al recetar

- Se emplea para tratar la diarrea y como componente de la "terapia triple" para la infección gastrointestinal con Helicobacter.
- ▶ Las dosis elevadas pueden causar salicilismo, usar con cautela en gatos.
- ▶ Puede producir constipación/impacciones.
- ▶ La refrigeración puede mejorar el sabor del producto.

Usos/Indicaciones

Los productos de subsalicilato de bismuto se emplean en medicina veterinaria para tratar la diarrea y como componente de la "terapia triple" para las infecciones gastrointestinales con *Helicobacter*. En las personas, es también empleada para el tratamiento de otros síntomas gastrointestinales (indigestión, contracciones espasmódicas, dolores por flatulencia) y en el tratamiento y profilaxis de la diarrea del viajero.

Farmacologia/Acciones

Se piensa que el subsalicilato de bismuto posee propiedades protectoras, antiendotóxicas y antibacterianas débiles. Se cree que el compuesto precursor se transforma en el intestino delgado en carbonato de bismuto y salicilato. Las propiedades protectoras, antiendotóxicas y antibacterianas débiles se atribuyen al bismuto. El componente salicilato ejerce actividad antiprostaglandina, que podría contribuir a su eficacia y reducir los síntomas asociados con las diarreas secretoras.

Farmacocinética

No se halló información específica sobre la farmacocinética en veterinaria. En las personas, la absorción de bismuto no es significativa, pero el componente salicilato tiene absorción rápida y completa. Los salicilatos tienen un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas y son metabolizados en el hígado a ácido salicílico. Este último, los metabolitos de salicilato conjugados y el bismuto absorbido se excretan por vía renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Es posible que se produzca la absorción del salicilato; usar con cautela en pacientes con trastornos sangrantes preexistentes. Debido a la posibilidad de efectos adversos resultantes por el componente salicilato, esta droga debería ser utilizada con cautela (si se emplea) en gatos.

Como el bismuto es radiopaco, puede interferir con los exámenes radiográficos gastrointestinales.

Efectos adversos

Los productos antidiarreicos no sustituyen al tratamiento hidroelectrolítico apropiado cuando éste es necesario. El subsalicilato de bismuto puede cambiar el color de las deposiciones a gris-negro o negro-verdoso; no confundir con melena. Puede causar impacciones en lactantes humanos o en individuos debilitados.

Seguridad en reproducción y lactancia

La FDA no ha incluido al subsalicilato de bismuto en una categoría de riesgo para la gestación. Como es una forma de salicilato, consúltese la monografía sobre Aspirina como guía adicional. Emplear con prudencia en animales gestantes.

Utilizar con cuidado en hembras lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El líquido/suspensión de subsalicilato de bismuto contiene, aproximadamente, 8,7 mg/ml de salicilato. Dos cucharadas soperas llenas (30 ml) equivalen a una tableta de aspirina de 325 mg. Véase la monografía sobre Aspirina para obtener más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo subsalicilato de bismuto, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- TETRACICLINAS. Los productos que contienen bismuto pueden disminuir la absorción de las tetraciclinas administradas por vía oral. Si se van a utilizar ambos agentes, separarlos entre sí por al menos 2 horas, y administrar las tetraciclinas en primer término.
- ASPIRINA. Debido a que el subsalicilato de bismuto contiene salicilato, la administración concomitante con aspirina puede aumentar los niveles séricos de aquel; controlar de manera apropiada.

Consideraciones de laboratorio

- Los salicilatos en dosis elevadas pueden causar resultados positivos falsos de glucosa en orina con el método de sulfato cúprico (Clinitest®, solución de Benedict) y negativos falsos con el método de la glucosa oxidasa (Clinistix® o Tes-Tape®).
- La presencia de salicilatos en la orina (coloración rojiza) puede afectar los resultados de la medición de cetonas urinarias cuando se usa el método de cloruro férrico (Gerhardt).
- Cuando los salicilatos están en la orina, pueden interferir con la determinación de 5-HIAA con el método fluorométrico.
- Cuando los salicilatos están en orina, pueden causar falsos incrementos de las determinaciones de VMA (ácido vainillilmandélico) con la mayoría de los métodos y una falsa reducción con el método de Pisano.
- La excreción urinaria de xilosa puede estar reducida cuando se administran salicilatos en forma conjunta.
- Los valores de ácido úrico sérico pueden presentar un falso incremento cuando se emplean métodos colorimétricos.

Posologías

Notas: las dosis de líquido dadas a continuación son para líquidos con una concentración de 17,5 mg/ml (1,75%) (suspensiones en veterinarias: *Pepto-Bismol*® líquido, etc.) a menos que se especifique lo contrario.

■ CANINOS:

Para diarrea aguda:

- a) 1 ml/5 kg, oral, 3 veces por día; es probable que no se deba exceder los 5 días de tratamiento (Hall y Simpson, 2000).
- b) Pepto-Bismol®: 0,25 ml/kg/4-6 horas, oral, hasta 2 ml/kg/6-8 horas (Cote, 2000).

Para gastritis causada por infección con Helicobacter:

a) Empleando terapia triple: metronidazol 15,4 mg/kg/8 horas, amoxicilina 11mg/kg/8 horas y subsalicilato de bismuto (*Pepto-Bismol*® original) 0,22ml/kg/4-6 horas, oral. Administrar los tres productos durante 3 semanas (Hall, 2000).

Como agente de cobertura y gastroprotector en el tratamiento adyuvante de la gastritis urémica:

a) 2 ml/kg/6-8 horas, oral (Bartges, 2006d).

FELINOS:

Para la diarrea:

- a) Pepto-Bismol®: 0,25 ml/kg/4-6 horas, oral; los gatos son sensibles a los salicilatos y no deberían recibir dosis elevadas o frecuentes (Cote, 2000).
- b) Usando "Pepto-Bismol® Regular" o equivalente (17,5 mg/ml): 0,5-1 ml/kg/12 horas, oral, durante 3 días (Scherk, 2005b).
- c) Para la diarrea de los gatitos y los gatos jóvenes: 1-2 ml Pepto-Bismol®, 3-4 veces por día. La refrigeración puede aumentar la palatabilidad (Tams, 1999).

Para la eliminación de la gastritis infecciosa causada por Helicohacter:

a) Empleando terapia triple: metronidazol 15,4 mg/kg/8 horas, amoxicilina 11 mg/kg/8 horas y subsalicilato de bismuto (*Pepto-Bismol*® original) 0,22 ml/kg/4-6 horas, oral. Suministrar durante 3 semanas (Hall, 2000).

HURONES:

Para eliminar las gastritis infecciosa causada por Helicobacter:

- a) Empleando la terapia triple: metronidazol 22 mg/kg, amoxicilina 22 mg/kg y subsalicilato de bismuto (*Pepto-Bismol*® original) 17,6 ml/kg, oral. Administrar todo 3 veces por día durante 3-4 semanas (Hall, 2000).
- b) Usando la terapia triple: metronidazol 20 mg/kg/12 horas, oral, amoxicilina 20 mg/kg/12 horas, oral y subsalicilato de bismuto 17,5 mg/kg/8 horas, oral; continuar durante 21 días. Usar con famotidina (0,5 mg/kg oral, 1 vez por día) y sucralfato (25 mg/kg/8 horas, oral) (Johnson 2006c).

BOVINOS:

Para la diarrea:

- a) Para terneros: 60 ml 2-4 veces por día, durante 2 días (instrucciones del rótulo Corrective Mixture® Beecham).
- b) 60-90 ml oral, 2-4 veces por día (Braun, 1986).

EQUINOS:

Para la diarrea:

- a) Para potrillos: 90-120 ml/45 kg oral cada 6-8 horas (Madigan, 2002a).
- b) Potrillos o adultos: 30 ml/8 kg de peso oral 3-4 veces por día (Clark y Becht, 1987).
- c) Para potrillos: 90-120 ml/6-8 horas oral (Martens y Scrutchfield, 1982).
- d) Para potrillos: 60 ml 2-4 veces por día durante 2 días (instrucciones del rótulo Corrective Mixture® Beecham).

PORCINOS:

Para la diarrea en lechoncitos:

 a) 2-5 ml oral 2-4 veces por día durante 2 días (instrucciones del rótulo –Corrective Mixture® – Beecham).

Controles

- Eficacia clínica.
- Estado hidroelectrolítico en casos de diarrea grave.

Información al cliente

- Agitar bien antes de usar.
- La refrigeración de la suspensión puede mejorar la palatabilidad; no mezclar con leche antes de la administración.
- Si la diarrea persiste, comunicarse con el veterinario.
- Puede cambiar el color de la materia fecal a gris-negro o negroverdoso; comunicarse con el veterinario si las heces son "alquitranadas".

Ouimica/Sinónimos

El subsalicilato de bismuto se encuentra como un polvo inodoro, insípido de color blanco o blanquecino que contiene alrededor del 58% de bismuto. Es insoluble en agua, glicerina y alcohol.

El subsalicilato de bismuto también puede ser conocido como: BSS, salicilato de bismuto básico, oxisalicilato de bismuto, salicilato de bismuto, bismuti subsalicilas, Bismu-kote®, Bismukote®, Bismupaste®, Bismatrol®, Bismed®, Bismusal®, Bismylate®, Bisval®, Equi-Phar®, Gastrocote®, Jatrox®, Kalbeten®, Kaopectate®, Katulcin-R®, PalaBIS®, Peptic Relief®, Pink Biscoat®, Pink Bismuth Rose® o UlcolindWismut®; hay muchas marcas comerciales disponibles

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar protegido de la luz. A menos que los prospectos indiquen otra cosa, almacenar a temperatura ambiente; no congelar. Es incompatible con ácidos minerales y sales de hierro. Cuando se expone a bicarbonatos alcalinos se descompone con efervescencia.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Subsalicilato de bismuto en pasta:

En tubos al 5% (50 mg/ml) con 15 ml; *Bismukote Paste for Small Dogs*® (Vedco) (producto de venta libre). Aprobado para empleo en perros pequeños.

En tubos al 10% (100 mg/ml) con 15 y 30 ml: *Bismukote Paste for Medium and Large Dogs*® (Vedco), *Bismupaste D*® (Butler); (producto de venta libre). Aprobado para empleo en perros pequeños, medianos y grandes.

En tubos al 20% (200 mg/ml) con 60 ml; *Bismupaste E*® (Butler), *Equi-Phar*® (Vedco); (producto de venta libre). Aprobado para usar en caballos.

Subsalicilato de bismuto, suspensión oral:

1,75% (17,5 mg/ml; 262 mg en 15 ml). Bismu-kote® Suspension (Vedco), Bismusal® (Bimeda), Bismusal® Suspension (AgriPharm), Bismusol® (First Priority), Corrective® Suspension (Phoenix), Gastrocote® (Butler); genéricos; (producto de venta libre). Disponible en galones. Aprobado para usar en bovinos, equinos, terneros, potrillos, perros y gatos. Cada ml contiene alrededor de 8,7 mg de salicilato. Subsalicilato de bismuto tabletas:

Cada una contiene 262 mg de subsalicilato de bismuto. Aprobado para usar en perros. *Palabis*® (PharmX); (producto de venta libre). Una tableta contiene 102 mg de salicilato.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA-

Subsalicilato de bismuto líquido/suspensión: en frascos con 87 mg/5 ml, 130 mg/15 ml, 262 mg/15 ml, 524 mg/15 ml, 525 mg/15 ml; en frascos con 120, 236, 237, 240, 355, 360 y 480 ml; Kao-Pectate®, Kaopectate® Children's & Extra Strength (Pharmacia); Pink Bismuth (varios); Kao-Tin® (Major); Peptic Relief® & K-Pek® (Rugby); Pepto-Bismol® & Maximum Strenght (Procter & Gamble), Kapectolin® (United Research Laboratories); Maalox® Total Stomach Relief Liquid (Novartis); (producto de venta libre). Nota: potencia regular (262 mg/ml), contiene 8,7 mg de salicilato por ml; potencia extra (525 mg/ml), contiene 15,7 mg de salicilato por ml.

Subsalicilato de bismuto tabletas y caplets: 262 mg (regular y masticable); Kaopectate® (Pfizer Consumer Health); Bismatrol® (Major); Peptic Relief® (Rugby); Pepto-Bismol® (Major); (producto de venta libre). Una tableta contiene alrededor de 102 mg de salicilato.

BLEOMICINA, SULFATO DE

Blenoxane®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico antineoplásico usado con poca frecuencia en el tratamiento de diversas neoplasias en perros y gatos; la administración intralesional puede tener futuro.
- Dos toxicidades principales: aguda (fiebre, anorexia, vómitos y reacciones alérgicas) y retardada (efectos dermatológicos, estomatitis, neumonitis y fibrosis pulmonar).
- No exceder la dosis total recomendada.
- Cuando se utiliza por vía sistémica se requiere un control intenso de los efectos adversos.

Usos/Indicaciones

La bleomicina ha sido empleada en ocasiones como tratamiento adyuvante de linfomas, carcinomas de células escamosas, teratomas y tumores tiroideos no funcionales en perros y gatos. Trabajos recientes han demostrado que la bleomicina puede ser prometedora en el tratamiento intralesional de varios tumores localizados, con o sin electropermeabilización concomitante.

Farmacología/Acciones

La bleomicina es un antibiótico activo frente a diversas bacterias gramnegativas y grampositivas, así como contra algunos hongos. A pesar de que su citotoxicidad impide usarla como antimicrobiano en la práctica clínica, es eficaz contra una variedad de tumores de los animales pequeños.

La bleomicina tiene un sitio de unión para el ADN así como también uno que se une a la forma ferrosa del hierro. Aceptando un electrón del ion ferroso en el átomo de oxígeno en la cadena de ADN, el ADN es escindido.

La resistencia al tratamiento con bleomicina es a través de la reducción de la captación de la droga, reducción de la capacidad de dañar al ADN y aumento de la velocidad de reparación del ADN por parte de la célula y, probablemente el más importante, a través de la enzima bleomicina hidrolasa.

Farmacocinética

La bleomicina no tiene absorción intestinal apreciable por lo cual se debe administrar por vía parenteral. Se distribuye en especial en pulmones, riñones, piel, linfáticos y peritoneo. En pacientes con función renal normal, tiene una vida media terminal de alrededor de 2 horas. En seres humanos, el 60-70% de una dosis es excretada como fármaco activo en la orina

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Por ser un fármaco tóxico con bajo índice terapéutico, la bleomicina se debe usar sólo si se dispone de las instalaciones apropiadas para la vigilancia activa del paciente y para manejar las complicaciones potenciales. La bleomicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad previa a la droga, enfermedad pulmonar preexistente o efectos pulmonares adversos por tratamiento previo. Se debe emplear con cautela en pacientes con importante deterioro de la función renal y puede ser necesario reducir la dosis. La bleomicina puede ser teratogénica y sólo debe usarse en animales gestantes cuando el propietario acepta los riesgos asociados.

Efectos adversos

La toxicidad se clasifica en dos amplias categorías: aguda y retardada. La toxicidad aguda comprende fiebre, anorexia, vómitos y reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia). La toxicidad retardada incluye efectos dermatológicos (por ej., alopecia, erupciones, etc.), estomatitis, neumonitis y fibrosis pulmonar. Los últimos dos efectos se han asociado con mortalidad inducida por el fármaco. Los signos iniciales asociados con toxicidad pulmonar incluyen edema intersticial pulmonar con formación de membrana hialina alveolar e hiperplasia de los macrófagos alveolares tipo II. La toxicidad pulmonar puede ser reversible si el tratamiento es detenido con la suficiente rapidez. A diferencia de muchos otros antineoplásicos, la bleomicina no suele causar mielotoxicidad, pero puede producir trombocitopenia, leucopenia y reducciones leves de los niveles de hemoglobina. También puede producir toxicidad renal y hepática.

El riesgo de toxicidad pulmonar es menor si no se excede una dosis total máxima de 125-200 mg/m2.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase D para empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

No se sabe si la bleomicina ingresa a la leche; no se recomienda amamantar mientras se está recibiendo este medicamento.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se halló información específica, pero debido al riesgo de toxicidad es importante calcular con cuidado las dosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo bleomicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS GENERALES. La administración de anestésicos generales en pacientes tratados previamente con bleomicina debe ser hecha con cuidado. La bleomicina sensibiliza el tejido pulmonar al oxígeno (aun en las concentraciones de oxígeno del aire inspirado considerado seguro) y puede producir un rápido deterioro de la función pulmonar con fibrosis pulmonar posquirúrgica.
- QUIMIOTERAPIA O RADIOTERAPIA PREVIA O CONCOMITAN-TE. Puede conducir aun aumento de la toxicidad hematológica, mucosa y pulmonar con el tratamiento con bleomicina.

Posologías

Para hallar más información, véanse los protocolos presentes en el apéndice u otros de numerosas referencias como: Withrow and McEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th Edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd Edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat 6th Edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd Edition (Tilley y Smith, 2004).

Nota: para reducir el riesgo de toxicidad pulmonar no exceder una dosis total máxima de 125-200 mg/m².

■ ANIMALES PEQUEÑOS:

Para carcinomas de células escamosas, linfomas y otros carcinomas:

- a) 10 U/m² IV o SC 1 vez por día, 3-4 aplicaciones; continuar con 10 U/m² cada 7 días. Dosis acumulativa máxima: 200 U/m² (Jacobs, Lumsden y col., 1992).
- b) 0,3-0,5 mg/kg IM, SC o IV (en 10 minutos), 1 vez por semana (Kitchell y Dhaliwal, 2000).

Controles

- Eficacia.
- Toxicidad pulmonar: solicitar radiografías de tórax (basal y después a intervalos regulares —en las personas se recomienda cada 1-2 semanas); auscultación pulmonar (la disnea y los rales finos son signos tempranos de toxicidad); otros signos asociados con toxicidad pulmonar incluyen edema intersticial con formación de membrana hialina alveolar e hiperplasia de los macrófagos tipo II.
- Panel de bioquímica sérica (con marcadores de las funciones renal y hepática) y perfiles hematológicos (hemograma completo), que pueden ser de utilidad para supervisar la toxicidad renal, hepática y hematológica.
- Dosis total acumulada.

Información al cliente

Los propietarios deben ser informados acerca de las toxicidades potenciales asociadas con el tratamiento y comunicarse de inmediato con el veterinario si observan cambios en la función pulmonar del paciente (por ej., dificultad para respirar, sibilancias).

Química/Sinónimos

El sulfato de bleomicina, un antibiótico antineoplásico, se obtiene a partir de Streptomyces *verticullis*. Se encuentra como polvo amorfo color crema muy soluble en agua y muy poco soluble en alcohol. El pH de la solución reconstituida es de 4,5-6. La bleomicina se examina mediante técnicas microbiológicas. Una unidad de bleomicina es equivalente a 1 mg de la Bleomicina A₂ estándar de referencia.

El sulfato de bleomicina también puede ser conocido como: bleomicini sulfas, Bileco®, Blanoxan®, Blenamax®, Blenoxane®, Bleo®, Bleo-S®, Bleo-cell®, Bleocin®, Bleolem®, Blio®, Blocamicina®, Bonar®, Oil Bleo® o Tecnomicina®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para inyección se debe mantener en refrigerador. Después de la reconstitución (con solución salina estéril, agua o dextrosa) la solución resultante se mantiene estable durante 24 horas. La bleomicina es menos estable en soluciones dextrosadas que en solución salina. Después de la reconstitución con solución salina normal, la bleomicina se mantiene estable durante un período

mínimo de 2 semanas a temperatura ambiente y 4 semanas en refrigerador; sin embargo, como la solución no contiene conservantes, se recomienda usar el producto dentro de las 24 horas.

El sulfato de bleomicina es **compatible** con: sulfato de amikacina, cisplatino, ciclofosfamida, fosfato sódico de dexametasona, clorhidrato de difenhidramina, doxorrubicina, heparina sódica, clorhidrato de metoclopramida, sulfato de vinblastina y sulfato de vincristina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias específicas o a un farmacéutico hospitalario para hallar más información.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Bleomicina, sulfato de (polvo para inyección): frasco con 15 o 30 unidades; *Blenoxane*® (Bristol-Myers Oncology); genérico; (Rx).

BOLDENONA, UNDECILENATO DE

Equipoise®

ESTEROIDE ANABÓLICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Esteroide anabólico de acción prolongada aprobado para usar en caballos; es factible que sea útil en gatos para estimular el apetito.
- No se recomienda en sementales ni en yeguas preñadas.
- Puede causar efectos androgénicos, como agresividad; puede ocasionar hepatotoxicidad.
- ▶ Es una droga de potencial abuso en seres humanos; prestar atención por posible estafa para diversión.

Usos/Indicaciones

La boldenona está aprobada para usar como tratamiento adyuvante "...como ayuda en el tratamiento de caballos debilitados cuando se desea mejorar el peso, pelaje o estado físico general" (prospecto del *Equipoise®* –Fort Dodge).

Podría ser útil como estimulante del apetito en gatos.

Farmacología/Acciones

En presencia de un nivel apropiado de proteínas y calorías, los esteroides anabólicos promueven los procesos de generación de tejidos y pueden revertir el catabolismo. Como estos agentes derivan de la testosterona o tienen relación estrecha con ella, producen diversos grados de efectos androgénicos. Pueden suprimir la liberación de testosterona endógena porque inhiben a la hormona luteinizante (LH). Las dosis elevadas pueden impedir la espermatogénesis mediante retroalimentación negativa que inhibe la liberación de FSH.

Los esteroides anabólicos también estimulan la eritropoyesis, probablemente al estimular al factor estimulante eritropoyético. También pueden causar retención de nitrógeno, sodio, potasio y fósforo y reducir la excreción urinaria de calcio.

Farmacocinética

No se halló información específica. Se clasifica como anabólico de

acción prolongada; sus efectos se mantienen durante 8 semanas. Se ignora si los agentes anabólicos ingresan a la leche.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante (Solvay) recomienda no usarlo en sementales ni en yeguas preñadas. Otros clínicos sostienen que los esteroides anabólicos no deben usarse en sementales o yeguas no preñadas destinados a la reproducción. La boldenona no se debe administrar a caballos destinados al consumo.

En las personas, los agentes anabólicos también están contraindicados en pacientes con disfunción hepática, hipercalcemia, antecedentes de infarto de miocardio (pueden causar hipercolesterolemia), insuficiencia hipofisaria, carcinoma de próstata, hipertrofia prostática benigna, en determinadas pacientes con carcinoma de mama y durante el estadio nefrótico de la nefritis.

Efectos adversos

El prospecto del envase (Equipoise® -Solvay) menciona sólo los efectos androgénicos (agresividad). Sin embargo, en un trabajo realizado en sementales y yeguas (Squires y McKinnon, 1987), la boldenona causó efectos perjudiciales en el tamaño de los testículos, y producción/calidad de espermatozoides en sementales. En las yeguas causó reducción del número de folículos totales y grandes, ovarios más pequeños, aumento del tamaño del clítoris, menor duración del estro, tasas de gestación reducidas y alteraciones importantes en la conducta sexual.

Aunque no es un efecto informado en equinos, los esteroides anabólicos pueden causar hepatotoxicidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los agentes anabólicos se clasifican en la categoría X (el riesgo contrarresta los beneficios potenciales) para empleo durante la gestación y están contraindicados porque pueden producir masculinización del feto.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se halló información específica. En las personas, las sobredosis de esteroides anabólicos han causado retención de sodio y agua. Ante una sobredosis inadvertida, se sugiere iniciar el tratamiento de sostén y controlar la función hepática.

Interacciones medicamentosas

No se encontraron interacciones medicamentosas específicas para la boldenona. Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo esteroides anabólicos, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOAGULANTES (warfarina). Los anabólicos, en general, pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes; se recomienda determinar el tiempo de protrombina y hacer los ajustes de dosis necesarios.
- CORTICOSTEROIDES, ACTH. Los anabólicos pueden favorecer el desarrollo de edema que puede estar asociado con el tratamiento con esteroides adrenales o ACTH.
- INSULINA. Los pacientes diabéticos que están recibiendo insulina pueden necesitar ajustar la dosis si se agrega o se suspende la administración de anabólicos; estos últimos pueden disminuir la glucemia y los requerimientos de insulina.

Consideraciones de laboratorio

■ Los pacientes que reciben andrógenos/anabólicos pueden tener concentraciones reducidas de yodo unido a proteínas (PBI), pero este efecto no parece tener importancia clínica.

- Los agentes andrógenos/anabólicos pueden reducir las cantidades de globulina fijadora de tiroxina y las concentraciones de T. total e incrementar la captación de T, y T, por resinas. No alteran los niveles de hormonas tiroideas libres y no producen signos clínicos de disfunción.
- Los esteroides anabólicos pueden reducir la excreción de creatinina y creatina.
- También incrementan la excreción urinaria de 17-cetosteroides.
- Los esteroides androgénicos/anabólicos pueden alterar la glucemia.
- También pueden suprimir los factores de la coagulación II,V,VII y X.
- Los agentes anabólicos pueden afectar los resultados de las pruebas de función hepática (retención de bromosulfoftaleína, GOT, GPT, bilirrubina y fosfatasa alcalina).

Posologías

- EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)
 - a) 1,1 mg/kg IM; se puede repetir a intervalos de 3 semanas (la mayor parte de los caballos responde a 1 o 2 aplicaciones) (prospecto del Equipoise® - Fort Dodge).
 - b) 1 mg/kg IM; repetir a intervalos de 3 semanas (Robinson, 1987).

FELINOS:

a) Como estimulante del apetito: 5 mg (dosis total) IM/SC cada 7 días; los esteroides anabólicos no son tan efectivos como muchos otros estimulantes del apetito y pueden estar asociados con hepatotoxicidad (Bartges, 2003b).

Controles

- Efectos adversos androgénicos.
- Estado hidroelectrolítico, si está indicado.
- Pruebas de función hepática, si está indicado.
- Recuento eritrocitario, índices eritrocitarios, si está indicado.
- Peso, apetito.

Información al cliente

- Debido al riesgo de abuso de esteroides anabólicos por personas, muchos estados han incluido o están considerando la inclusión de este agente como droga controlada. Se debe mantener en un lugar seguro y fuera del alcance de los niños.
- Contactar con el veterinario si el paciente desarrolla un tinte amarillento en el sector blanco del ojo o presenta disminución del apetito o letargo.

Química/Sinónimos

El undecilenato de boldenona, un anabólico esteroide inyectable derivado de la testosterona, tiene el nombre químico de 17 Bhidroxiandrosta-1,4-dien-3-ona. El producto comercial se encuentra en un vehículo de aceite de sésamo

El undecilenato de boldenona también puede ser conocido como: Ba-29038, boldenona undecenoato o Equipoise® y Vebonol®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La preparación inyectable de boldenona se debe almacenar a temperatura ambiente; evitar el congelamiento. Como se encuentra en un vehículo oleoso, no se debe mezclar con otros medicamentos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Boldenona, undecilenato de (para inyección): 25 mg/ml en frascos con 10 ml; 50 mg/ml en frascos con 10 y 50 ml; Equipoise® (Fort Dodge); (Rx, C-III). Aprobado para usar en caballos no destinados al consumo.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

BROMOCRIPTINA, MESILATO DE

Parlodel®

AGONISTA DOPAMINÉRGICO/INHIBIDOR DE LA PROLACTINA

Consideraciones al recetar

- Agonista dopaminérgico e inhibidor de la prolactina, de uso ocasional en perras para terminar la gestación o seudogestación; en caballos para el tratamiento de adenomas hipofisarios; en gatos, para la acromegalia.
- Puede causar muchos efectos adversos; los más comunes son los gastrointestinales, depresión del sistema nervioso central (SNC) e hipotensión; en el perro, provoca vómitos con mayor frecuencia que la cabergolina.
- ▶ Interfiere con la lactación.

Usos/Indicaciones

La bromocriptina podría ser beneficiosa en el tratamiento de la acromegalia, adenomas hipofisarios o seudogestación en diversas especies animales. Sin embargo, debido a sus efectos adversos, su valor potencial para el tratamiento del hiperadrenocorticismo en perros es bajo. Se ha empleado para terminar la gestación o seudogestación canina.

Farmacología/Acciones

La bromocriptina ejerce múltiples acciones farmacológicas. Inhibe la liberación de prolactina desde la hipófisis anterior, lo cual reduce los niveles séricos de prolactina. Esta acción se debe a un efecto directo sobre la hipófisis y/o estimulación de los receptores dopaminérgicos postsinápticos en el hipotálamo, que promueve la liberación de factor inhibidor de la prolactina. La bromocriptina también activa a los receptores dopaminérgicos del núcleo neoestriado cerebral.

Farmacocinética

En las personas, sólo alrededor del 28% de una dosis de bromocriptina se absorbe desde el intestino y, debido a un elevado efecto de primer paso, apenas el 6% alcanza la circulación sistémica. Si bien las características de distribución no se han estudiado de manera completa, en las personas la bromocriptina tiene una elevada afinidad por la albúmina sérica (90-96%). Después de la metabolización hepática, se transforma en metabolitos inactivos y atóxicos. Tiene vida media bifásica: una fase alfa, de alrededor de 4 horas y una fase terminal de casi 15 horas, aunque un autor menciona 45-50 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La bromocriptina suele estar contraindicada en pacientes con

hipertensión y se debe usar con cautela en presencia de enfermedad hepática, la que puede reducir su metabolización.

Efectos adversos

La bromocriptina puede causar numerosos efectos adversos los cuales se relacionan, por lo general, con la dosis y disminuyen con la reducción de ésta. Los más comunes son: gastrointestinales (náuseas, vómitos), neurológicos (sedación, cansancio, etc.) e hipotensión (en especial con la primera dosis, aunque puede persistir). En la dosis usada en perros, causa emesis con mayor frecuencia que la cabergolina.

Seguridad en reproducción y lactancia

Está contraindicada durante el embarazo en las personas, aunque no se ha establecido si es teratógena.

Como la bromocriptina interfiere con la lactación, no se debería administrar en animales en esa etapa.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación puede causar vómitos, náuseas intensas e hipotensión pronunciada. Emplear técnicas convencionales de vaciado intestinal si es conveniente e iniciar el apoyo cardiovascular si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo bromocriptina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALCOHOL. Administrada con alcohol puede causar una reacción tipo disulfiram.
- BUTIROFENONAS (por ej., haloperidol, azaperona), AMITRIPTILINA, FENOTIACINAS y RESERPINA. Pueden aumentar las concentraciones de prolactina y puede ser necesario elevar la dosis de bromocriptina.
- CICLOSPORINA. Puede elevar los niveles de ciclosporina.
- ERITROMICINA, CLARITROMICINA. Pueden aumentar los niveles de bromocriptina.
- ESTRÓGENOS O PROGESTERONA. Pueden interferir con los efectos de la bromocriptina.
- ALCALOIDES DE LA ERGOTAMINA. El uso conjunto de la bromocriptina y los alcaloides de la ergotamina no se recomienda; algunas personas que recibieron ambas drogas, desarrollaron hipertensión grave e infarto miocárdico.
- MEDICAMENTOS HIPOTENSIVOS. Pueden causar una hipotensión aditiva si se usan con bromocriptina.
- INHIBIDORES DE LA MAO (incluyendo el amitraz y podría ser la selegilina). Evitar el uso de bromocriptina con estos compuestos.
- OCTREOTIDA. Puede aumentar los niveles de bromocriptina.
- SIMPATICOMIMÉTICOS (por ej., fenilpropanolamina). Se ha documentado que en las personas favorece los efectos de la bromocriptina (poco frecuente), incluyendo taquicardia ventricular y disfunción cardíaca.

Posologías

CANINOS:

Para tratamiento de seudogestación (seudopreñez o seudociesis):

- a) 10-100 μg/kg/día oral, en dosis dividida hasta que la lactación cese. Vómitos, depresión y anorexia son efectos colaterales comunes y, por lo general, más problemáticos que la lactación (Davidson y Feldman, 2005).
- b) 10-100 µg/kg, oral, 2 veces por día durante 10-14 días. El

vómito es muy frecuente; reducir la dosis y administrar después de la comida puede ser de ayuda (Johnson, 2003a).

- c) 30 µg/kg/día, oral, durante 16 días (Root Kustritz, 2003). Como abortivo luego de copulación no deseada:
- a) A partir del día 35-45 después de la onda de LH, 50-100 µg/kg oral o IM, 2 veces por día durante 4-7 días. Eficacia variable; esta dosis puede causar vómitos (es conveniente administrar un antiemético de acción periférica 30 minutos antes de una dosis) (Verstegen, 2000).
- b) Para aborto 25 días luego de la onda de LH: cloprostenol 1 μg/kg SC cada 48 horas (día por medio) más bromocriptina 30 µg/kg/día, oral (Johnson, 2003a).

FELINOS:

Como tratamiento adyuvante de la acromegalia:

- a) Dosis inicial de 0,2 mg (dosis total); puede reducir los requerimientos de insulina (Jones, 2004a).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS).

Para el tratamiento del adenoma hipofisario:

- a) 0,03-0,09 mg/kg (30-90 μg/kg) 2 veces por día, oral o SC, pero su uso es limitado (Toribio, 2004b).
- b) 5 mg/12 horas IM. Para preparar una solución inyectable IM a partir de las formulaciones orales: agregar 70 mg de mesilato de bromocriptina a 7 ml de una solución que contenga 80% de solución salina normal y 20% de alcohol absoluto (v/v). La concentración final de bromocriptina es del 1% (10 mg/ml) (Beck, 1992).

Controles

■ Dependen de la indicación, ya que es preciso valorar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, es necesario evaluar la presión arterial en pacientes con signos clínicos de hipotensión.

Información al cliente

■ La administración del fármaco con las comidas reduce los efectos adversos digestivos.

Química/Sinónimos

El mesilato de bromocriptina, un agonista dopaminérgico e inhibidor de la prolactina, es un alcaloide semisintético derivado de la ergotamina. Se encuentra como polvo de color blanco amarillento, ligeramente soluble en agua y escasamente soluble en alcohol.

El mesilato de bromocriptina también es conocido como: bromocriptina, brom-ergocriptina, 2-bromergocriptina, metanosulfonato de bromocriptina, bromocriptini mesilas, 2-bromo-αergocriptina mesilato, 2-bromoergocriptina monometanosulfonato o CB-154 (bromocriptina); existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas y cápsulas se deben almacenar en envases herméticos, protegidos de la luz y a menos de 25 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Bromocriptina, mesilato de (cápsulas): 5 mg (como base); Parlodel® (Sandoz); (Rx).

Bromocriptina, mesilato de (tabletas): 2,5 mg (como base); Parlodel® Snap Tabs (Sandoz); Bromocriptine Mesylate (Mylan); (Rx).

BROMUROS BROMURO DE POTASIO BROMURO DE SODIO

ANTICONVULSIVANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Tratamiento primario o adyuvante de fenómenos convulsivantes en perros; agentes de 2ª o 3ª línea en gatos.
- ▶ Vida media muy prolongada. Se debe administrar una dosis de ataque para valorar los niveles terapéuticos en estado estable al cabo de 1 mes.
- ▶ El efecto adverso más común es la sedación, en especial cuando se emplea con fenobarbital.
- ▶ Los gatos pueden experimentar efectos adversos respiratorios.
- Los niveles terapéuticos en perros se aproximan a I-2 mg/ml.
- Los efectos tóxicos comprenden sedación profunda, estupor, ataxia, temblores, paraparesia u otras manifestaciones del sistema nervioso central (SNC).
- ▶ El tratamiento con bromuro de sodio (en comparación con el bromuro de potasio) requiere ajustes de las dosis.

Usos/Indicaciones

Los bromuros se emplean como tratamiento principal y adyuvante de las convulsiones en perros que no responden adecuadamente al fenobarbital (o la primidona) como único agente (cuando el nivel mínimo de fenobarbital en estado estable es >30 µg/ml durante un mínimo de 1 mes). Si bien históricamente se ha recomendado usar los bromuros sólo en pacientes con hepatotoxicidad por fenobarbital (o primidona), se emplean con mayor frecuencia como agentes de primera elección.

Aunque no se usan a menudo, los bromuros se consideran adecuados para el tratamiento de gatos con fenómenos convulsivantes crónicos; sin embargo, los gatos suelen ser más susceptibles a los efectos tóxicos de la droga.

Farmacología/Acciones

La actividad anticonvulsivante del bromuro se atribuye a sus efectos depresores generalizados sobre la excitabilidad y actividad neuronal. Los iones bromuro compiten con el transporte de cloruro a través de las membranas celulares, promoviendo hiperpolarización de la membrana que eleva el umbral a las convulsiones y limita la propagación de las descargas epilépticas.

Farmacocinética

Los bromuros tienen buena absorción tras su administración oral, en especial a nivel del intestino delgado. Las soluciones administradas por vía rectal también tienen buena absorción en perros (biodisponibilidad aproximada del 60-100%). El bromuro se distribuye en el líquido extracelular con un volumen de distribución similar al cloruro (0,2-0,4 L/kg). No se une a proteínas plasmáticas e ingresa sin dificultad al líquido cefalorraquídeo (LCR) (en perros: 87% de la concentración sérica; en seres humanos: 37%). Los bromuros ingresan a la leche (véase Seguridad en reproducción). Se excretan en especial por vía renal. La vida media es de 16-25 días en perros; 10 días en gatos y 12 días en las personas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los animales de edad avanzada y aquellos con otras enfermedades tienen tendencia a presentar intolerancia (véase Efectos adversos) frente a niveles en sangre que son tolerados por perros más jóvenes y más sanos. Los pacientes con disfunción renal pueden requerir ajustes de la dosis.

Efectos adversos

Los perros que reciben bromuros presentan sedación transitoria (que puede perdurar hasta 3 semanas). Algunos autores consideran que las concentraciones séricas de bromuro superiores a 15 mmol/L (150 mg/dl) son "tóxicas", pero muchos perros en apariencia toleran concentraciones de hasta 30 mmol/L. La toxicidad por lo general se caracteriza por sedación profunda hasta estupor, ataxia, temblores, paraparesia u otras manifestaciones del SNC. Se describieron casos de pancreatitis en perros que recibieron tratamiento combinado con bromuros y fenobarbital o primidona. Sin embargo, como este efecto se informó asociado con fenobarbital y con primidona, su relación directa con el bromuro es desconocida. Otros posibles efectos adversos incluyen: poliuria, polidipsia, polifagia, anorexia, vómitos y constipación. La dermatitis pruriginosa y la hiperactividad paradójica han sido documentadas con muy poca frecuencia.

Si se administra demasiado rápido una dosis de ataque por vía oral de bromuro de potasio, puede presentarse disfunción gastrointestinal aguda. Las dosis de ataque elevadas de bromuro de potasio podrían afectar los niveles séricos de potasio en los pacientes que están recibiendo el fármaco.

Si el paciente no puede tolerar los efectos gastrointestinales (vómitos) del bromuro de potasio, y la administración en tomas divididas dadas con alimento no corrigen el problema, se puede intentar cambiar a bromuro de sodio.

Los efectos respiratorios inferiores (tos, disnea) se asociaron con la terapia de bromuro en pacientes felinos. En las radiografías se pueden identificar infiltrados peribronquiales, y la disnea puede ser pronunciada o fatal. Los signos parecen ser reversibles en la mayoría de los gatos al suspender la administración del medicamento. Otros efectos adversos registrados en gatos incluyen polidipsia, sedación y aumento de peso.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad reproductiva no ha sido establecida. Los bebés de madres que ingirieron bromuros durante la gestación presentaron intoxicación por bromuro y retardo del crecimiento. Esta intoxicación también se describió en bebés amamantados por madres medicadas con bromuros. Emplear con prudencia en la gestación o lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La toxicidad suele asociarse con sobredosis crónicas, pero también puede haber sobredosis agudas. Además de los efectos adversos mencionados, los animales que han desarrollado bromismo (agudo o crónico) pueden presentar dolor muscular, deficiencia de la propiocepción consciente, anisocoria e hiporreflexia.

Ante una sobredosis aguda, se deben emplear las técnicas de evacuación intestinal convencionales. Al parecer la mortalidad

posterior a una sobredosis oral aguda es un evento poco frecuente, porque estos pacientes suelen desarrollar vómitos espontáneos. La administración parenteral (cloruro de sodio al 0,9%) u oral de cloruro de sodio, glucosa y diuréticos (por ej., furosemida) puede contribuir a reducir la carga de bromuro en individuos con intoxicación aguda o crónica.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo bromuros, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- SEDANTES. Debido a que los bromuros pueden provocar sedación, el uso de sedantes puede producir sedación aditiva.
- DIURÉTICOS (furosemida, tiacidas). Pueden favorecer la excreción de bromuros afectando, así, los requerimientos de dosis.
- DIETAS RICAS O POBRES EN SAL. La toxicidad por bromuro puede ocurrir si la ingestión del ion cloruro es muy reducida. Por el contrario, el cloruro de sodio adicional en la dieta (incluyendo dietas prescriptas ricas en cloruro) podría reducir los niveles séricos de bromuro, afectando el control de las convulsiones. Mantener el contenido de cloruro de la dieta relativamente constante mientras se administra bromuro. Si se debe alterar el contenido de cloruros, controlar los niveles de bromuro con mayor frecuencia.
- DROGAS QUE PUEDEN DISMINUIR EL UMBRAL CONVULSIVAN-TE (por ej., acepromacina, xilacina). Estas drogas podrían reducir la eficacia de los medicamentos anticonvulsivantes.

Consideraciones de laboratorio

Véase Interacciones medicamentosas en relación con el cloruro. El bromuro puede interferir con la medición de la cloremia rindiendo resultados elevados espurios.

Posologias

Nota: las dosis presentadas corresponden al bromuro de potasio. Cuando se emplea bromuro de sodio, la dosis se debe reducir en un 15%, aproximadamente.

CANINOS:

Debido a que los bromuros tienen una vida media sérica muy prolongada en los perros (los niveles en sangre pueden demorar hasta 4-5 meses en alcanzar el estado estable), algunos regímenes posológicos incluyen una dosis de ataque inicial en bolo oral para reducir este período. Los protocolos detallados para el uso de bromuro en el tratamiento de las convulsiones en los perros pueden ser encontrados en el capítulo escrito por Quesnel en Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th Edition (Ettinger y Feldman, 2005); véase la entrada Epilepsia Idiopática en The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3er Edition (Tilley y Smith, 2004); y en el capítulo sobre Convulsiones de Taylor en Small Animal Internal Medicine, 3rd Edition (Nelson y Couto, 2003).

a) Administrar una dosis de ataque (de lo contrario, los niveles de estado estable no se alcanzarán durante 2-3 meses) dividida en un lapso de 5 días. Para alcanzar un nivel sérico de 1 mg/ml (mínimo), administrar 120 mg/kg/día oral durante 5 días y luego reducir a 30 mg/kg oral 1 vez por día. Para alcanzar un nivel sérico de 1,5 mg/ml, administrar 160 mg/kg/día oral durante 5 días y luego reducir a 40 mg/kg 1 vez por día. Medir los niveles plasmáticos 2-3 días después de completar la dosis de ataque, para documentar si se ha alcanzado el valor deseado. Volver a medir los nive-

les a las 3 semanas y ajustar la dosis según se requiera (Boothe, 1999). Nota: véase las recomendaciones del Dr. Boothe para el control del nivel de bromuro más adelante en Controles.

- b) Para convulsiones: dosis de ataque: 400-600 mg/kg/día divididos y administrados con alimento. Se puede administrar durante 24 horas o en forma más gradual en 5 días. Luego iniciar dosis de mantenimiento: 20-30 mg/kg/día, oral (Munana, 2004a).
- c) Para epilepsia idiopática: dosis de ataque: 100 mg/kg/6 horas durante las primeras 24 horas o 100 mg/kg/día durante 4 días. Dosis de mantenimiento: 35-40 mg/kg/día, oral. Medir la concentración sérica de bromuro de potasio a las 8 y 12 semanas, y luego cada 6 meses (Berry, 2003).
- d) Una buena dosis inicial es 35 mg/kg oral 1 vez por día; sin embargo, el autor utiliza a menudo una dosis de ataque de 125 mg/kg/día (dividida en 2 tomas diarias) durante 5 días, por vía oral, para luego retomar los 35 mg/kg oral, 1 vez por día. Para aquellos perros en los que la administración oral no es posible (por ej., durante un estado epiléptico) se puede administrar por vía rectal 100 mg/kg cada 4 horas hasta alcanzar 6 aplicaciones (Dewey, 2005b).
- e) Usando una dosis de ataque de Bromuro de sodio por vía IV para alcanzar con rapidez la concentración terapéutica mínima (1-1,5 mg/ml): 600-1200 mg/kg IV, diluida en una solución y administrada en un lapso de 8 horas. Si no se alcanza la concentración sérica deseada se puede administrar una dosis IV adicional (USPC 2005) (Nota: se ha registrado en forma anecdótica que una solución al 3% de bromuro de sodio puede ser usada por vía IV. Para preparar una solución al 3% agregar 30 g de bromuro de sodio a 1000 ml de agua estéril para inyección; usar un filtro en la guía de administración IV. Usar con cuidado - Plumb.

FELINOS

- a) Como agente de 3ª elección (después del fenobarbital y el diazepam) para el tratamiento de convulsiones refractarias: 10-20 mg/kg/día, oral. Seguir las mismas pautas que en perros (Quesnel, 2000).
- b) Como terapia de 2ª línea para epilepsia: 30 mg/kg/día, oral (Munana, 2004c).

Controles

- Eficacia/toxicidad.
- Niveles séricos. En los perros, se acuerda que la concentración terapéutica de bromuro es, en general, 1-3 mg/ml; el rango inferior puede ser efectivo para perros que están bajo tratamiento con fenobarbital mientras que el rango más alto sería para aquellos que sólo están siendo tratados con bromuro. Las recomendaciones de control varían, dependiendo de si el paciente recibió una dosis de ataque o no. Una recomendación (Boothe, 2004) basada en los principios de la farmacocinética es: si no se dio una dosis de ataque y se usó la dosis de mantenimiento desde un comienzo, controlar a las 3-4 semanas y luego en el estadio estable (2,5-3 meses). La primera muestra indica alrededor del 50% de lo que se alcanzará en el estado estable y permite ajustar la dosis en forma temprana. Cuando se utiliza una dosis de ataque, se toma una muestra inmediatamente después del ataque (día 6 o 7 después de un protocolo de ataque de 5 días), seguido por un muestreo al mes y a los 3 meses. La muestra inmediata indica qué fue lo que se alcanzó con la dosis de ataque; la muestra del primer mes indica el éxito de la dosis de

mantenimiento (manteniendo el nivel alcanzado durante el ataque) y permite ajustar la dosis si es necesario; la muestra del mes 3 establece un nuevo valor basal.

Información al cliente

- Los propietarios se deben comprometer a administrar las dosis de los medicamentos anticonvulsivantes en forma regular. El incumplimiento con los regímenes posológicos es una causa principal de fracaso terapéutico. Cuando se saltea una dosificación, se la deberá dar cuando uno lo recuerde; una dosis puede ser duplicada al día siguiente pero debe ser preferiblemente separada por varias horas de las demás, para minimizar las posibilidades de malestar gastrointestinal.
- Los clientes también deben comprender y aceptar que este tratamiento requiere usar un fármaco no aprobado.
- Las mediciones de la dosis de las soluciones de bromuro se deben realizar usando una jeringa sin aguja u otro dispositivo de medición exacto. La dosis se puede verter sobre el alimento (asumiendo que el animal ingiere la ración completa) o administrar con jeringa en un lateral de la boca.
- Es preciso explicar al propietario la probabilidad de los efectos tóxicos (por ej., sedación profunda, ataxia, estupor, efectos gastrointestinales) y que si el paciente los presenta, debe comunicarse con el veterinario.
- Los perros que no toleran los efectos gastrointestinales (vómitos) del bromuro de potasio con tomas únicas, pueden mejorar dividiendo la dosis durante el día y administrarlo con el alimento. El propietario no debe modificar la dieta o administrar bocados salados sin consulta previa con el profesional.

Química

El bromuro de potasio se encuentra como polvo cristalino o cristales cúbicos, inodoros, blancos; 1 g se disuelve en 1,5 ml de agua. El bromuro de potasio contiene un 67,2% de bromuro. Cada gramo contiene 8,4 mEq (mmol) de potasio y bromuro.

El bromuro de sodio se encuentra como cristales cúbicos, inodoros, blancos o polvo granular; 1 g se disuelve en 1,2 ml de agua. El bromuro de sodio contiene un 77,7% de bromuro.

Debido a los diferentes pesos moleculares del sodio y el potasio, respecto al contenido real de bromuro, las soluciones con bromuro de sodio con una concentración de 250 mg/ml contienen, aproximadamente, un 20% más de bromuro que la solución de bromuro de potasio con una concentración de 250 mg/ml. En general, esto no tiene importancia clínica, a menos que se cambie de una sal a otra para un paciente dado.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar en envases herméticos. Las soluciones se pueden conservar durante un período máximo de 1 año en envases de vidrio o de plástico, transparentes o marrones, a temperatura ambiente. La refrigeración de la solución puede ayudar a reducir la posibilidad de crecimiento microbiano, pero este procedimiento puede causar cristales o precipitados. Si ocurre esto último, el calentamiento de la solución debe resolubilizar el bromuro.

Los bromuros pueden promover la precipitación de alcaloides en solución. La mezcla con agentes oxidantes fuertes puede liberar bromo. Las sales metálicas pueden promover precipitación en soluciones que contienen bromuro. El bromuro de sodio es higroscópico, pero el bromuro de potasio no lo es.

Formas posológicas/Estado de aprobación

Ni el bromuro de potasio ni el de sodio están disponibles en for-

mulaciones aprobadas en Norteamérica. Los compuestos de grados reactivo o USP se pueden obtener en comercios de suministros químicos para preparar un producto oral aceptable. Si se adquiere el compuesto de grado reactivo, especificar el grado de la American Chemical Society (ACS). Para una concentración de 250 mg/ml, se pesan 25 g de bromuro de potasio y se los agrega a un volumen de agua destilada en cantidad suficiente como para 100 ml; el bromuro de potasio se disuelve con rapidez en agua mientras que el bromuro de sodio puede necesitar más tiempo para disolverse. Por lo regular, no es necesario agregar agentes saborizantes.

BUDESONIDA

Entocort EC®

GLUCOCORTICOIDE

Consideraciones al recetar

- ▶ Glucocorticoide oral con efectos sistémicos restringidos, que puede ser de utilidad en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria en animales pequeños que son refractarios o intolerantes a los corticosteroides sistémicos.
- ▶ Experiencia limitada en veterinaria.
- Interacciones medicamentosas (inhibidores de CYP3A, antiácidos).
- El costo puede ser un factor a considerar; se puede necesitar prepararlo en formulación de menor concentración.

Usos/Indicaciones

Aunque existen formulaciones para inhalar destinadas al tratamiento del asma o de la rinitis alérgica, la mayor parte del interés veterinario reside en su potencial aplicación por vía oral para el manejo de las enfermedades inflamatorias del intestino en animales pequeños, que son refractarios o intolerantes a la administración sistémica de los esteroides. En las personas, la budesonida está indicada para la enfermedad de Crohn.

Farmacología/Acciones

La budesonida es un glucocorticoide potente (15 veces más que la prednisolona) con elevada actividad tópica. Su actividad mineralocorticoide es leve. Con el retardo de la disolución hasta alcanzar el duodeno y posterior liberación controlada de la droga, puede ejercer actividad antiinflamatoria tópica en los intestinos. Si bien es absorbida a través del intestino hacia la circulación portal, posee un elevado metabolismo de primer paso a través del hígado, lo que disminuye sus niveles en sangre y, de este modo, los efectos glucocorticoides sistémicos. De cualquier manera, en los pacientes medicados puede haber supresión significativa del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA).

Farmacocinética

Se han descrito las características farmacocinéticas de la budesonida en perros. La biodisponibilidad es del 10-20%. En dosis de 10 μ g/kg, la vida media es de casi 2 horas y la depuración de 2,2 L/hora/kg. Con 100 μ g/kg, la vida media es ligeramente prolongada a 2-3 horas.

Con la dosis oral en personas, la budesonida se absorbe a través del intestino casi en su totalidad, pero el tiempo para alcanzar niveles máximos es muy variable (30-600 minutos). La presencia de alimento puede retardar la absorción, pero sin afectar la cantidad absorbida. Debido al elevado efecto de primer paso, apenas el 10% de una dosis tiene biodisponibilidad sistémica en adultos sanos. En pacientes con enfermedad de Crohn, la biodisponibilidad oral se puede duplicar inicialmente, pero con las dosis reiteradas, se reduce a cantidades similares en los individuos sanos. El volumen de distribución promedio humano varía de 2,2-3,9 L/kg. La droga se metaboliza por completo y los metabolitos son excretados en materia fecal y orina. La vida media terminal es de casi 4 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La budesonida se contraindica en pacientes hipersensibles a la droga. Puesto que puede inducir efectos glucocorticoides sistémicos, se debería utilizar con prudencia en todo paciente donde la corticoterapia puede ser problemática, incluyendo aquellos con úlcera gastrointestinal, infecciones activas, diabetes mellitus o cataratas.

Efectos adversos

Son limitadas las publicaciones sobre el uso clínico de la budesonida en animales pequeños y todavía no se ha completado el perfil de los efectos adversos. El desarrollo de hepatopatía esteroidea es posible. En las personas, la budesonida oral tiene buena tolerancia y los efectos adversos son infrecuentes cuando la medicación es implementada en cursos no mayores de 8 semanas. Los pacientes con disfunción hepática moderada a grave pueden estar predispuestos a los signos de hipercorticismo.

Puesto que la budesonida suprime el eje HPA, los animales que experimentan procedimientos estresantes (por ej., intervención quirúrgica) deberían recibir corticoterapia exógena.

Seguridad en reproducción y lactancia

En pacientes humanos, la FDA categoriza a la droga como clase *C* para empleo durante la gestación. (*Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.*) Similar a otros corticosteroides, la budesonida demostró ser embriocida y teratogénica en ratas y conejos.

No hay información específica sobre los niveles de la droga en leche, pero el fabricante no recomienda su empleo en la mujer lactante. No obstante, debido al elevado efecto de primer paso, es poco probable que el animal lactante reciba cantidades con importancia clínica.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis orales agudas no tienden a ser preocupantes, aunque niveles de 200 mg/kg resultaron letales en ratones. Para sobredosis masivas se debe considerar la evacuación intestinal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo budesonida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ERITROMICINA, CIMETIDINA, KETOCONAZOL, ITRACONAZOL, FLUCONAZOL, DILTIAZEM, JUGO DE POMELO EN POLVO. Dado que la enzima hepática CYP3A metaboliza en forma extensa a la droga, los agentes que inhiben esta isoenzima pueden incrementar bastante la cantidad de fármaco que ingresa en la circulación sistémica. El ketoconazol dado con la budesonida puede aumentar el área bajo la curva (AUC) de la budesonida en 8 veces.

■ ANTIÁCIDOS ORALES. Dado que la disolución de la cobertura es dependiente del pH, los antiácidos orales no deben ser administrados en el mismo momento que la budesonida. Otros medicamentos que podrían aumentar el pH gástrico (por ej., omeprazol, ranitidina, etc.) en apariencia no afectan en mucho la farmacocinética enteral de la droga.

Consideraciones de laboratorio

■ Si bien no hay interacciones de laboratorio específicas, la budesonida podría modificar los resultados del mismo modo que otros glucocorticoides.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria:

- a) 1 mg/día, oral, en perros pequeños; y 2 mg/día, oral, en perros grandes (Mackin, 2002).
- b) 3 mg/m² (0,5-3 mg/perro, dependiendo del peso corporal), oral, 1 vez por día o día por medio (Gaschen, 2006).

FELINOS:

Para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria:

a) 1 mg oral 1 vez por día (Mackin, 2002).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- No abrir la cápsula sin indicación profesional; no triturar ni permitir que el animal mastique las cápsulas.
- Para lograr eficacia, el medicamento debe ser administrado de acuerdo a lo prescrito, no detener la terapia sin consultar al
- Si el animal exhibe aumento de sed o apetito, o cambios en el pelaje, consultar al veterinario.

Química/Sinónimos

La budesonida, un glucocorticoide no halogenado, se presenta como polvo blanco a blanquecino, inodoro e insípido. Es casi insoluble en agua, libremente soluble en cloroformo y poco soluble en alcohol. Las cápsulas disponibles en el comercio contienen una forma micronizada granulosa, que se encuentra cubierta para proteger la droga de la disolución en el jugo gástrico, pero se disolverá a un pH >5,5. En las personas, este pH suele asociarse con el ingreso de la droga en el duodeno.

La budesonida puede también ser conocida como: S1320, Entocord®, Entocort EC®, Pulmicort® y Rhinocort®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas orales deben ser conservadas en envases herméticos a temperatura ambiente. Se permiten exposiciones térmicas desde 15 hasta 30 °C. Si se reformula en cápsulas más pequeñas, no altera (no se daña) las esferas de azúcar con cobertura entérica micronizada dentro de las cápsulas

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Budesonida (cápsulas): 3 mg (micronizada); Entocort EC® (Prometheus), (Rx).

La budesonida en cápsulas, para uso en medicina humana, puede necesitar que se la combine en concentraciones adecuadas para la dosificación en perros y gatos pero sin alterar o dañar las esferas de azúcar con cobertura entérica.

Asimismo, existen formulaciones (polvo y suspensión para inhalación oral y aerosol nasal) para el tratamiento del asma o la rinitis alérgica. Los nombres comerciales para estos productos incluyen Pulmicort® y Rhinocort®.

BUPRENORFINA. CLORHIDRATO DE

Buprenex®, Subutex®

OPIÁCEO AGONISTA PARCIAL

Consideraciones al recetar

- Dpiáceo agonista parcial mu usado principalmente como analgésico por vía inyectable u oral en animales pequeños (también se ha empleado en equinos).
- La administración oral en gatos tiene buena tolerancia y resulta efectiva.
- ▶ Rara vez causa depresión respiratoria.

Usos/Indicaciones

La buprenorfina es usada con mayor frecuencia como un analgésico para luchar contra el dolor leve a moderado en los pequeños animales. A pesar de que no es un analgésico tan efectivo como los agonistas mu puros (morfina, hidromorfona, etc.), causa en la mayoría de los casos menos efectos adversos. En los gatos, la administración oral suele ser práctica y efectiva para ayudar a controlar el dolor posquirúrgico. Se está ganando más experiencia con el uso de opiáceos junto con AINE de corta acción para el control del dolor posquirúrgico.

La buprenorfina ha sido utilizada en los caballos pero su corta acción y su relativo alto costo, en comparación con otros opiáceos, limita su utilidad.

Farmacología/Acciones

La buprenorfina tiene actividad agonista parcial a nivel del receptor mu, a diferencia de la pentazocina que actúa como antagonista sobre el mismo receptor. Se considera que la buprenorfina es 30 veces más potente que la morfina y produce numerosas acciones similares a los opiáceos agonistas. Causa analgesia relacionada con la dosis; pero a dosis altas los efectos analgésicos pueden en realidad disminuir. Parece tener elevada afinidad por los receptores mu en el sistema nervioso central (SNC), lo que podría explicar su acción relativamente prolongada. La analgesia puede persistir durante 12 horas pero, por lo general, es típica una duración de 6-8 horas.

Los efectos cardiovasculares consisten en reducción de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En pocas ocasiones, las personas pueden manifestar un aumento de estos parámetros. Puede causar depresión respiratoria; en los caballos reduce la frecuencia respiratoria. Si bien causa efectos gastrointestinales mínimos, se requieren más estudios sobre este aspecto.

Farmacocinética

La buprenorfina administrada en inyección IM tiene absorción sistémica rápida, lográndose un 40-90% de absorción en los pacientes humanos estudiados. También se absorbe por vía sublingual (biodisponibilidad ~ 55%) en personas. Las dosis orales al parecer sufren un efecto de primer paso importante y se metabolizan en la mucosa gastrointestinal e hígado.

Las características de distribución no se estudiaron de manera completa. Los trabajos realizados en ratas indican que se concentra en el hígado, aunque también se distribuye en el cerebro, conducto alimentario y placenta. Tiene un grado elevado de unión a proteínas plasmáticas (96%) (no a la albúmina); atraviesa la placenta y tanto el compuesto madre como sus metabolitos se encuentran en la leche en concentraciones iguales o superiores a las plasmáticas.

La buprenorfina es metabolizada en el hígado mediante N-desalquilación y glucuronidación. Estos metabolitos son eliminados mediante excreción biliar en las heces (~70%) y orina (~27%).

En los caballos, la acción comienza 15 minutos después de la administración IV, alcanza su efecto máximo a los 30-45 minutos y la duración de acción puede llegar a las 8 horas. Como la acepromacina tiene inicio y duración de la acción similares, muchos clínicos recomiendan usarla combinada con la buprenorfina en los caballos.

En los gatos, la buprenorfina tiene un volumen de distribución de, aproximadamente, 8 L/kg y una depuración de casi 20 ml/kg/minuto. La vida media de eliminación es de 6-7 horas. Cuando se administra por vía oral (líquido colocado dentro de la boca del animal), la absorción es comparable a la observada por ruta IM o IV.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Todos los opiáceos se deben usar con cautela en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), gerontes o muy debilitados.

En ocasiones, la buprenorfina causa depresión respiratoria, por lo que debe utilizarse con cautela en pacientes con la función cardiopulmonar comprometida. Al igual que otros opiáceos, la buprenorfina se debe usar con extrema prudencia en pacientes con traumatismo craneano, presión elevada en el líquido cefalorraquídeo (LCR) u otro tipo de disfunción del SNC (por ej., coma).

La eliminación del fármaco es más lenta en pacientes con disfunción hepática grave. La buprenorfina puede elevar la presión del conducto biliar y por ello se debe emplear con cuidado en pacientes con enfermedad de las vías biliares.

Esta droga está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a ella.

Efectos adversos

A pesar de ser poco común, la depresión respiratoria es el principal efecto adverso; se pueden observar otras reacciones (sedación). La sedación es el efecto adverso principal en las personas (incidencia aproximada del 66%).

Seguridad en reproducción y lactancia

No hay reportes de teratogenicidad ni de deterioro de la fertilidad en animales de laboratorio, pero no se realizaron estudios controlados en personas ni en animales domésticos. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL₅₀ intraperitoneal de la buprenorfina es de 243 mg/kg en

ratas. La proporción entre las dosis letal y eficaz es de 1000:1, como mínimo, en roedores. Debido a su aparente elevado índice de seguridad, las sobredosis agudas deberían ser muy poco frecuentes en medicina veterinaria. Si llega a ocurrir una sobredosificación aguda que causa efectos cardíacos y respiratorios, se sugiere el tratamiento con naloxona y doxapram. Secundariamente a la alta afinidad de la buprenorfina por los receptores *mu*, se puede llegar a necesitar altas dosis de naloxona para el tratamiento de la depresión respiratoria.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo buprenorfina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS LOCALES (mepivacaína, bupivacaína). Pueden ser potenciados por el uso concomitante de la buprenorfina.
- ANTICONVULSIVANTES (fenobarbital, fenitoína). Pueden disminuir los niveles plasmáticos de buprenorfina.
- BENZODIACEPINAS. Hay informes de casos de personas que desarrollaron depresión respiratoria/cardiovascular/SNC; usar con cuidado.
- DEPRESORES DEL SNC (por ej., anestésicos, antihistamínicos, fenotiacinas, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc.). Pueden causar aumento de la depresión del SNC o respiratoria cuando se usan con buprenorfina.
- ERITROMICINA. Puede aumentar los niveles plasmáticos de buprenorfina.
- FENTANILO (y otros opiáceos agonistas puros). La buprenorfina podría antagonizar algunos efectos analgésicos (Nota: esto es controvertido) pero también puede revertir algo de los efectos sedantes y depresores respiratorios de los agonistas puros.
- HALOTANO. Podría aumentar los efectos de la buprenorfina.
- KETOCONAZOL, ITRACONAZOL Y FLUCONAZOL. Pueden aumentar los niveles plasmáticos de la buprenorfina.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (MAO) (por ej., selegilina, amitraz). Posibles efectos aditivos o aumento de la depresión del SNC.
- NALOXONA. Puede reducir la analgesia asociada con las altas dosis de buprenorfina.
- PANCURONIO. Si se usa junto con buprenorfina, puede aumentar los cambios conjuntivales.
- RIFAMPINA. Podría disminuir la concentración plasmática de buprenorfina.

Posologías

E CANINOS:

Como analgésico:

- a) 0,005-0,02 mg/kg/6-12 horas IM, IV o SC (Hendrix y Hansen, 2000).
- b) 0,01-0,015 mg/kg IM, IV (también se puede administrar por vía oral) (Mathews, 1999).
- c) 0,005-0,03 mg/kg IV, IM, SC, epidural (Boothe, 1999).
- d) 0,006-0,02 mg/kg IV, IM o SC; duración del efecto: 6-12 horas y es un analgésico relativamente efectivo pero puede ser difícil revertirlo con la naloxona si se ven efectos no deseados (Perkowski, 2006b).

FELINOS:

Como analgésico:

- a) 0,005-0,01 mg/kg/6-12 horas IM, IV o SC (Hendrix y Hansen, 2000).
- b) 0,01-0,03 mg/kg/8 horas oral (transmucosa) (darlo directamente en la boca) (Lichtenberger, 2006e).
- c) 0,01-0,03 mg/kg/6-8 horas, IM, IV, SC; 0,01-0,03 mg/kg/6-12 horas, oral (Hansen, 2003a).
- d) 0,01-0,03 mg/kg, IM, IV, oral. Los efectos pueden durar hasta 6 horas. La vía oral tiene buena aceptación en gatos (Robertson y Lascelles, 2003).

HURONES:

- a) 0,01-0,05 mg/kg, 2-3 veces por día, SC o IM (Williams, 2000).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS).

Neuroleptoanalgesia:

- a) 0,004 mg/kg IV (con acepromacina 0,02 mg/kg) (Thurmon y Benson, 1987).
- b) 0,006 mg/kg IV (con xilacina 0,07 mg/kg) (Thurmon y Benson, 1987).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Como analgésico (control del dolor visceral agudo o crónico):

- a) Conejos: 0,02-0,05 mg/kg/6-12 horas SC o IM; 0,5 mg/kg/12 horas por vía rectal.
 - Roedores: 0,1-3 mg/kg/6-12 horas SC o IM (Huerkamp, 1995).
- b) Conejos: 0,01-0,05 mg/kg/6-12 horas IM, IV o SC; 0,5 mg/kg/12 por vía rectal (Ivey y Morrisey, 2000).
- c) Cobayos: 0,05 mg/kg/8-12 horas SC o IV.
 Ratones: 0,05-0,1 mg/kg/12 horas, SC.
 Ratas: 0,01-0,05 mg/kg/8-12 horas SC o IV; o 0,1-0,25 mg/kg/8-12 horas oral (Adamcak y Otten, 2000).

Controles

- Eficacia analgésica.
- Estado respiratorio.
- Estado cardíaco.

Información al cliente

- Para el empleo parenteral de este agente se requiere internación o supervisión profesional directa.
- La dosificación oral/sublingual puede ser realizada en la casa pero se debe considerar el uso de jeringas con la dosis precargada (si se usa el producto para inyección oral).

Química/Sinónimos

La buprenorfina, un derivado de la tebaína, es un opiáceo agonista parcial sintético. Se encuentra como polvo cristalino blanco, con solubilidad de 17 mg/ml en agua y 42 mg/ml en alcohol. El producto inyectable comercial (*Buprenex®* – Norwich Eaton) tiene pH de 3,5-5 y es una solución estéril del fármaco disuelto en dextrosa al 5% en agua. La potencia se expresa en referencia al clorhidrato de buprenorfina. El producto comercial contiene 0,324 mg/ml de clorhidrato que es equivalente a 0,3 mg/ml de buprenorfina.

El clorhidrato de buprenorfina también puede ser conocido como: buprenorfini hidrocloridum, CL-112302, NIH-8805, UM-952, Anorfin®, Buprenex®, Buprine®, Finibron®, Magnogen®, Nopan®, Norphin®, Pentorel®, Prefin®, Suboxone,® Subutex®, Temgesic® o Temgesic-nX®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La buprenorfina se debe almacenar a temperatura ambiente (15-30 °C). Evitar las temperaturas superiores a 40 °C o inferiores a las de congelamiento. Proteger de la luz. La esterilización en autoclave puede causar una reducción considerable de la potencia. El fármaco se mantiene estable frente a un pH de 3,5-5.

La buprenorfina es **compatible** con las siguientes medicaciones y soluciones IV: acepromacina, atropina, difenhidramina, dextrosa al 5% en agua, dextrosa al 5% en agua con solución salina normal, droperidol, glicopirrolato, hidroxicina, solución de Ringer lactato, solución salina normal, escopolamina y xilacina. Se la considera **incompatible** con diazepam y lorazepam.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Buprenorfina clorhidrato de (inyectable): 0,324 mg/ml (equivalente a 0,3 mg/ml de buprenorfina); ampollas y *Carpuject* de 1 ml; *Buprenex*® (Reckitt Benkhiser); Buprenorphine Hydrochloride (Abbott); (Rx, C-III).

Buprenorfina, clorhidrato de (tabletas sublinguales): 2 y 8 mg (como base); Subutex® (Reckitt Benkhiser); (Rx, C-III).

Buprenorfina, clorhidrato de (tabletas sublinguales en combinación): 2 mg de buprenorfina base y 0,5 mg de naloxona; 8 mg de buprenorfina base y 2 mg de naloxona; *Suboxone*® (Reckitt Benkhiser); (C-III).

BUSPIRONA, CLORHIDRATO DE

BuSpar®

ANSIOLÍTICO

Consideraciones al recetar

- Agente ansiolítico no benzodiacepínico, usado en perros y gatos.
- Puede llevar I semana o más para ser efectivo; no es apropiado para el tratamiento agudo en situaciones de ansiedad.
- Emplear con cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal grave.
- ▶ Los efectos adversos son poco frecuentes; puede producir cambios de conducta en los gatos.

Usos/Indicaciones

Este fármaco se emplea en el tratamiento de ciertos trastornos del comportamiento en caninos y felinos, en especial los relacionados con miedo y fobias así como también los asociados con la interacción social. También puede ser de utilidad para reducir la aspersión de orina o para el tratamiento de la enfermedad del movimiento en los gatos.

Farmacología/Acciones

La buspirona es un ansiolítico selectivo. A diferencia de las benzodiacepinas, no posee actividad anticonvulsivante ni miorrelajante y produce poca sedación o deterioro psicomotor. La buspirona no comparte los mismos mecanismos que el de las benzodiacepinas (no tiene afinidad significativa por los receptores de benzodiacepina y no afecta la unión con el GABA). La buspirona tiene afinidad significativa como agonista parcial por los receptores de serotonina (5-HT1A) y como agonista/antagonista de los receptores de la dopamina (D2) en el sistema nervioso central (SNC). En las neuronas, la buspirona enlentece el flujo neuronal de la serotonina.

Farmacocinética

En las personas, la buspirona tiene absorción rápida y completa pero experimenta un efecto de primer paso importante que limita su biodisponibilidad sistémica a un 5%, aproximadamente. Su tasa de unión a las proteínas plasmáticas es alta (95%). En ratas, alcanza las concentraciones más elevadas en pulmones, riñones y tejido adiposo; las más bajas en cerebro, corazón, músculo esquelético, plasma e hígado. La buspirona y sus metabolitos ingresan a la leche. La vida media de eliminación (en las personas) es de 2-4 horas. La metabolización hepática da lugar a diversos metabolitos (incluyendo uno activo: 1-PP) que se excretan sobre todo en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La buspirona se debe usar con cautela en pacientes con enfermedad renal o hepática significativa. Debido a que puede reducir la desinhibición, es necesario utilizarla con prudencia en los animales agresivos. Si bien ejerce acciones sedantes más leves que muchos otros fármacos similares, se debe emplear con cautela en perros de trabajo.

Como la efectividad toma 1 semana o más, no se debe usar como única terapia en situaciones de ansiedad.

Efectos adversos

En general, la buspirona causa efectos adversos mínimos y tiene buena tolerancia en animales. Es posible la presentación de bradicardia, disturbios digestivos y comportamientos estereotípicos. Los gatos pueden tornarse más afectuosos. En hogares con múltiples gatos, aquellos que eran muy tímidos frente a la agresión repetida de otros gatos pueden comenzar a enfrentar a su atacante después de recibir buspirona.

El perfil de efectos adversos más probable en las personas que están recibiendo buspirona incluye: mareos, cefalea, náuseas/anorexia e inquietud; es factible observar otros efectos neurológicos (incluyendo sedación). Rara vez produce taquicardia y otros signos clínicos cardiovasculares.

Seguridad en reproducción y lactancia

Si bien no se ha demostrado la seguridad de la droga durante la gestación, la administración de dosis hasta 30 veces superiores a las aprobadas no causó efectos teratogénicos en conejos y ratas. En laspersonas, la FDA categoriza a esta droga como clase **B** para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

La buspirona y sus metabolitos han sido detectados en la leche de ratas lactantes; evitar su uso durante la lactancia, si es posible.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La información disponible es limitada. La DL₅₀ oral en perros es de 586 mg/kg. Las sobredosis orales pueden producir vómitos, mareos, somnolencia, miosis y distensión gástrica. Después de

haber determinado que hubo ingestión excesiva del fármaco, aplicar los protocolos convencionales para sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo buspirona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DEPRESORES DEL SNC. Podrían causar una mayor depresión del SNC.
- **DILTIAZEM**. Puede aumentar los niveles plasmáticos de buspirona y de sus efectos adversos.
- ERITROMICINA. Puede aumentar los niveles plasmáticos de buspirona y de sus efectos adversos.
- JUGO DE POMELO (en polvo). Puede aumentar los niveles plasmáticos de buspirona y de sus efectos adversos.
- KETOCONAZOL, ITRACONAZOL. Pueden aumentar los niveles plasmáticos de buspirona y de sus efectos adversos.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (MAO) (por ej., selegilina, amitraz). Su uso conjunto con la buspirona no es recomendado debido a que puede ocurrir un nivel peligroso de hipertensión.
- RIFAMPINA. Puede disminuir los niveles plasmáticos de buspirona.
- TRAZODONA. Usado con buspirona puede causar aumento de la ALT.
- VERAPAMILO. Puede causar aumento de los niveles plasmáticos de buspirona.

Posologias

CANINOS:

Para un grado bajo de ansiedad y miedo:

- a) 1 mg/kg/8-24 horas oral (ansiedad leve); 2,5-10 mg/perro cada 8-24 horas oral (ansiedad leve); 10-15 mg/perro cada 8-12 horas oral (ansiedad más pronunciada, fobia a truenos) (Overall, 2000).
- b) 1-2 mg/kg/12 horas oral; 5-15 mg/perro cada 8-12 horas, oral (Siebert, 2003c).
- c) 5-10 mg (dosis total) oral cada 8-12 horas (Reisner y Houpt, 2000).
- d) Para la ansiedad global: 0,5-2 mg/kg/8-12 horas oral; puede llevar 2-4 semanas hasta alcanzar el efecto deseado (Horwitz, 2006).
- e) 1 mg/kg/8-12 horas oral; es más útil para las fobias sociales; también puede ser útil en los desórdenes por pánico (Virga, 2005b).

FELINOS:

Para terapia adyuvante de un bajo grado de ansiedad y miedo, aspersión de orina, acicalamiento excesivo:

- a) 0,5-1 mg/kg/8-12 horas, oral; 2,5-5 mg/gato cada 8-12 horas oral, durante 6-8 semanas; algunos gatos mejoran con una dosis diaria (Overall, 2000).
- b) 2,5-5 mg (dosis total) oral, 1-3 veces por día (Seksel, 2003).
- c) 2,5-5 mg/gato 2 veces por día, oral (Reisner y Houpt, 2000; Crowell-Davis, 1999).
- d) 0,5-1 mg/kg/12 horas, oral; 2,5-7,5 mg/gato cada 12 horas, oral (Siebert, 2003c).
- e) 0,5-1 mg/kg/8-12 horas oral; es más útil para las fobias sociales; también se puede usar en los desórdenes por pánico (Virga, 2005b).

Controles

- Eficacia.
- Perfiles de efectos adversos.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de buspirona, un agente ansiolítico derivado de la arilpiperacina, tiene estructura diferente de las benzodiacepinas. Es un polvo cristalino blanco con solubilidad de 865 mg/ml en agua y alrededor de 20 mg/ml en alcohol a 25 °C.

El clorhidrato de buspirona también puede ser conocido como: MI-9022; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas se deben almacenar en envases herméticos, protegidos de la luz a temperatura ambiente; después de su elaboración se les asigna una fecha de vencimiento de 36 meses.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Buspirona, clorhidrato de (tabletas ranuradas): 5 mg (4,6 mg base), 7,5 mg (6,85 mg base), 10 mg (9,1 mg base), 15 mg (13,7 mg base) y 30 mg (27,4 mg base); BuSpar® (Bristol-Myers Squibb); genérico; (Rx).

BUSULFANO

Myleran®, Busulfex®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico oral usado en el tratamiento de leucemias granulocíticas crónicas en animales pequeños.
- Mielosupresión, que puede ser grave.
- Puede incrementar los niveles de ácido úrico.

Usos/Indicaciones

El busulfano puede ser útil como tratamiento adyuvante de leucemias granulocíticas crónicas o de la policitemia vera en animales pequeños. No es usado con frecuencia en medicina veterinaria.

Farmacología/Acciones

El busulfano es un agente antineoplásico alquilante bifuncional sin especificidad por la fase del ciclo celular. El exacto mecanismo de acción no ha sido establecido, pero se atribuye a sus propiedades alquilantes, formación de enlaces cruzados entre las cadenas de ADN y mielosupresoras. La actividad principal es contra las células de la serie granulocítica.

Farmacocinética

El busulfano administrado por vía oral tiene buena absorción. Las características de distribución no están bien descritas pero en las personas la concentración de la droga en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es casi igual a la del plasma. Se desconoce si la droga ingresa a la leche. Sufre una rápida metabolización hepática que lo transforma en no menos de 12 metabolitos, los cuales son lentamente excretados por la orina. En las personas, la vida media sérica promedia las 2,5 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El busulfano está contraindicado en pacientes con antecedentes de resistencia o hipersensibilidad al fármaco. Sólo debe ser administrado por veterinarios con la experiencia y los recursos necesarios para supervisar la toxicidad del tratamiento. Los riesgos y los beneficios del tratamiento se deben considerar con cuidado en pacientes con mielosupresión preexistente o infecciones concurrentes. Los pacientes que también reciben terapia radiante pueden presentar mielodepresión aditiva.

Efectos adversos

El efecto adverso más común es la mielosupresión. En las personas produce anemia, leucopenia y trombocitopenia. La leucopenia, por lo general, se observa 10-15 días después de iniciar el tratamiento y alcanza niveles mínimos (nadir) hacia los 11-30 días, en promedio. La depresión marcada de la médula ósea puede conducir a pancitopenia, que puede demorar meses a años en recuperarse. En las personas ha causado displasia broncopulmonar con fibrosis pulmonar, nefropatía por ácido úrico y estomatitis. Estos efectos son poco comunes y, en general, se asocian con el tratamiento crónico en dosis elevadas.

Seguridad en reproducción y lactancia

El potencial teratógeno del busulfano no se ha documentado de manera apropiada, pero es mutagénico en ratones y puede causar diversas anomalías fetales. En general, se recomienda no administrarlo durante la gestación, aunque la gravedad de las enfermedades para las cuales está indicado requiere considerar los beneficios potenciales para la madre. En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase D para empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

Se desconoce si el busulfano ingresa a la leche; evitar el amamantamiento si la madre está recibiendo esta droga.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La experiencia con sobredosis de busulfano es limitada. La DL50 en ratones es de 120 mg/kg. La mielosupresión pronunciada es más probable con la sobredosis crónica que con la aguda. Sin embargo, todas las sobredosis se deben tratar usando los protocolos convencionales de evacuación intestinal cuando sea apropiado y las medidas de sostén cuando sea necesario. No existe antídoto específico conocido para la intoxicación por busulfano.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo busulfano, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ACETAMINOFENO. Su uso dentro de las 72 horas previas a la administración de busulfano puede reducir la depuración de este último al disminuir la concentración de glutatión en los tejidos y la sangre.
- CICLOFOSFAMIDA. Podría reducir la depuración de busulfano, probablemente por competición con el glutatión disponible.
- ITRACONAZOL. Puede disminuir la depuración de busulfano.
- AGENTES MIELOSUPRESORES. El uso concurrente con otros supresores de la médula ósea puede producir una mielosupresión aditiva.

- FENITOÍNA. Es factible que aumente la depuración de busulfano.
- TIOGUANINA. El uso concomitante con el busulfano puede producir hepatotoxicdad.

Consideraciones de laboratorio

El busulfano puede causar incremento de los niveles séricos de ácido úrico, que requiere la administración de alopurinol para controlar la hiperuricemia.

Posologías

Para hallar más información sobre la quimioterapia en cáncer, véanse los protocolos presentes en el apéndice u otras referencias como: Withrow and McEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th Ed. (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd Edition. (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat, 6th Edition (Ettinger y Feldman, 2005); The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd Ed. (Tilley y Smith, 2004).

■ ANIMALES PEQUEÑOS:

- a) Para leucemias granulocíticas crónicas (no durante la fase "blástica", sin beneficio): 3-4 mg/m² oral, 1 vez por día. Suspender el tratamiento cuando el recuento leucocitario total alcanza los 15.000. Repetir según sea necesario. La respuesta positiva puede demorar hasta 2 semanas en ponerse de manifiesto. Si la declinación del recuento leucocitario total es demasiado rápida, interrumpir la administración (Jacobs, Lumsden y col., 1992).
- b) Para la leucemia mielógena crónica o la policitemia vera: 2 mg/m² oral 1 vez por día; rara vez utilizado (Kitchell, 2005).

Controles

- Hemograma completo.
- Acido úrico sérico.
- Eficacia.

Información al cliente

■ Los propietarios deben comprender la importancia del cumplimiento con el régimen posológico del busulfano y de informar de inmediato al veterinario la aparición de cualquier signo de toxicidad (por ej., sangrado anormal, formación de moretones, micción, depresión, infección, acortamiento de la ventilación, etc.).

Química/Sinónimos

El busulfano, un alquilsulfonato que actúa como antineoplásico, se encuentra como polvo cristalino blanco. Es ligeramente soluble en alcohol y muy poco soluble en agua.

El busulfano también puede ser conocido como: busulfam, busulfanum, busulfán, CB-2041, GT-41, mielosan, NSC-750, WR-19508, Busulfam®, Busulfanum®, Busulivex®, Mielucin®, Misulban® o Myleran®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas se deben almacenar en envases bien cerrados a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Busulfano (tabletas): 2 mg; Myleran® (GlaxoSmithWellcome); (Rx).

Busulfano (inyectable): 6 mg/ml en ampollas con 10 ml con filtros para jeringa; Busulfex® (Orphan Medical); (Rx).

BUTORFANOL, TARTRATO DE

Stadol®, Torbutrol®, Torbugesic®

OPIOIDE AGONISTA PARCIAL

Consideraciones al recetar

- Opioide agonista/antagonista parcial usado en varias especies como analgésico, premedicación, antitusivo o antiemético.
- No es una buena opción como analgésico para dolor moderado a intenso en animales pequeños.
- Contraindicado o emplear con cautela en pacientes con enfermedad hepática, hipotiroidismo, insuficiencia renal, enfermedad de Addison, traumatismo craneano, hipertensión del líquido cefalorraquídeo (LCR) u otra disfunción del sistema nervioso central (SNC) (por ej., coma) así como también en gerontes o animales muy debilitados.
- ▶ Los posibles efectos adversos en PERROS y GATOS comprenden sedación, ataxia, anorexia o diarrea (rara vez).
- En CABALLOS (en las dosis usuales), puede producir ataxia y sedación transitorias, pero es posible la excitación del SNC.
- ▶ Sustancia controlada (C-IV).

Usos/Indicaciones

La indicación aprobada para perros es "para el alivio de la tos improductiva crónica asociada con traqueobronquitis, traqueítis, tonsilitis, laringitis y faringitis debido a causas inflamatorias en las vías respiratorias superiores" (prospecto del producto; *Torbutrol®* – Fort Dodge). También se emplea como medicación preanestésica, analgésico y antiemético antes del tratamiento con cisplatino en perros y gatos (aunque no es muy eficaz para la última indicación en gatos). Comparado con otros analgésicos opioides, no es muy útil para tratar el dolor en animales pequeños (en especial en perros) y se lo debe dosificar con frecuencia.

La indicación aprobada para caballos es "para aliviar el dolor asociado con cólico en ejemplares adultos y de 1 año de edad" (prospecto del producto; *Torbugesic®* – Fort Dodge). También se ha empleado clínicamente como analgésico en bovinos.

Farmacología/Acciones

Se considera que el butorfanol tiene, de acuerdo al peso, una potencia analgésica 4-7 veces superior a la morfina, 15-30 veces superior a la pentazocina y 30-50 veces superior a la meperidina; sin embargo, se alcanza un efecto techo a dosis altas, donde el nivel de analgesia no es aumentado y hasta puede ser reducido. Al parecer, ejerce su actividad agonista principal a nivel de los receptores kappa y sigma y las acciones analgésicas en sitios del sistema límbico (niveles subcortical y espinales). Su uso como analgésico en los pequeños animales ha sido decepcionante, principalmente debido a su muy corta duración de acción y la capacidad para aliviar sólo dolores leves a moderados.

Se asume que el butorfanol tiene una potencia antagonista alrededor de 30 veces superior a la pentazocina y 40 veces inferior a la naloxona y puede antagonizar los efectos de agonistas verdaderos (por ej., morfina, meperidina, oximorfona).

Además de sus propiedades analgésicas, posee actividad antitusiva significativa. En los perros eleva el umbral al CO, en el centro respiratorio pero sin deprimir su sensibilidad, a diferencia de los agonistas opioides. Al contrario de la morfina, aparentemente no provoca liberación de histamina en perros. Puede causar depresión del SNC en perros y excitación del SNC (en general en dosis elevadas) en caballos y perros.

Aunque produce menos efectos cardiovasculares que los agonistas opioides clásicos, el butorfanol puede causar reducción de la frecuencia cardíaca secundaria al incremento del tono parasimpático y declinación ligera de la presión arterial.

El riesgo de dependencia física parece ser mínimo en pacientes veterinarios.

Farmacocinética

El butorfanol por vía oral tiene absorción intestinal completa pero debido al pronunciado efecto de primer paso, sólo alrededor de la sexta parte de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica. También tiene absorción completa tras la administración IM.

El butorfanol tiene buena distribución y alcanza los niveles más elevados (compuesto madre y metabolitos) en hígado, riñones e intestino. Las concentraciones en pulmones, tejidos endocrinos, bazo, corazón, tejido adiposo y células sanguíneas son más elevadas que las plasmáticas. Alrededor del 80% se une a proteínas plasmáticas (en las personas). Atraviesa la placenta y alcanza niveles plasmáticos neonatales casi equivalentes a los maternos. El butorfanol también ingresa a la leche.

La droga se metaboliza en el hígado, en especial por hidroxilación, pero también mediante N-desalquilación y conjugación. Los metabolitos del butorfanol no tienen actividad analgésica. Éstos y el compuesto madre se excretan principalmente en la orina (el 5% sin cambios), pero el 11-14% de una dosis se excreta en la bilis y se elimina en las heces.

Cuando se administra por vía IV en caballos, la acción comienza a los 3 minutos, aproximadamente, y alcanza el efecto analgésico máximo a los 15-30 minutos. La duración de acción en equinos puede llegar a las 4 horas luego de una sola dosis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El butorfanol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga. Todos los opioides se deben usar con cautela en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison) y en animales de edad avanzada o muy debilitados. Al igual que otros opioides, el butorfanol se debe emplear con extrema prudencia en pacientes con traumatismo craneano, aumento de la presión en el LCR u otro tipo de disfunción del SNC (por ej., coma).

Los perros con mutación MDR1 (muchos Collies, Pastores australianos, etc.) pueden desarrollar una sedación más pronunciada y que persistirá por más tiempo que lo normal. Puede ser prudente disminuir la dosis inicial en un 25% para determinar la reacción de un paciente identificado o bajo sospecha de tener esta mutación.

El fabricante declara que el butorfanol "no debe ser administrado en perros con antecedentes de hepatopatía" y debido a sus efectos antitusivos "no debe usarse en pacientes con afecciones del tracto respiratorio inferior asociadas con abundante producción de moco". Usar con cautela en perros con enfermedad por gusanos cardíacos, ya que no se ha establecido si el butorfanol es inocuo en estos casos.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunicados en perros y gatos incluyen seda-

ción, excitación, depresión respiratoria, ataxia, anorexia y diarrea (rara vez). Estos efectos pueden ser menos graves que aquellos vistos con los agonistas puros.

Los efectos adversos vistos en los caballos (con las dosis recomendadas) pueden incluir ataxia y sedación transitorias, pero el fármaco también puede inducir excitación (véase más adelante). Aunque los informes publicados indican que produce efectos gastrointestinales mínimos, el butorfanol tiene la posibilidad de reducir la motilidad intestinal y promover un íleo. Cuando los caballos reciben dosis elevadas (0,2 mg/kg) por vía IV rápida, pueden presentar excitación transitoria del SNC (tironeamiento, sacudidas de la cabeza, aumento de la ambulación, respuesta de evasión aumentada ante estímulos auditivos). Las dosis IV muy elevadas (1-2 mg/kg) pueden causar nistagmo, salivación, convulsiones, hipertermia y reducción de la motilidad gastrointestinal. Se considera que estos efectos son de carácter transitorio.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aunque no se realizaron estudios controlados en animales domésticos ni en seres humanos, el butorfanol no produjo teratogenicidad ni deterioro de la fertilidad en animales de laboratorio. Sin embargo, el fabricante recomienda no administrarlo en perras preñadas, potrillos, potrillos destetados y caballos destinados a la reproducción. En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a esta droga como clase B. (Segura para empleo si es en forma prudente. Los estudios en animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros o gatos, o son seguras si no son administradas durante la preñez avanzada.)

El butorfanol puede ser distribuido hacia la leche pero no en cantidades que causen un efecto a considerar en la cría que está amamantando.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que las sobredosis agudas de butorfanol resulten riesgosas para la vida. La DL50 en perros es de 50 mg/kg. Sin embargo, como el producto inyectable está disponible en dos concentraciones (0,5 y 10 mg/ml) para uso veterinario, existe la posibilidad de una sobredosis accidental en animales pequeños. Se ha sugerido que los animales que presentan signos de sobredosis (efectos sobre el SNC, cambios cardiovasculares y depresión respiratoria) deben recibir naloxona IV de inmediato. Puede ser necesario iniciar medidas de sostén adicionales (por ej., líquidos, O,, agentes vasopresores y ventilación mecánica). Si el animal desarrolla convulsiones persistentes se puede utilizar diazepam para su

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo butorfanol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ OTROS DEPRESORES DEL SNC (por ej., anestésicos generales, antihistamínicos, fenotiacínicos, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc.). Pueden causar aumento de la depresión del SNC y respiratoria cuando se usan junto con el butorfanol; puede ser necesario disminuir la dosis.

- ERITROMICINA. Podría disminuir el metabolismo del butorfanol.
- FENTANILO (y otros opiáceos agonistas puros). El butorfanol puede antagonizar algunos efectos analgésicos (nota: esto es controvertido) pero también puede revertir los efectos depresores sedantes y respiratorios de los agonistas puros.
- PANCURONIO. Si es utilizado con el butorfanol, puede causar aumento de los cambios conjuntivales.
- TEOFILINA. Podría disminuir el metabolismo del butorfanol.

Posologías

Nota: todas las dosis están expresadas en mg/kg de la actividad base. Si se emplea el producto humano (*Stadol*®) 1 mg de la sal tartrato equivale a 0,68 mg de base.

CANINOS:

Como antitusivo:

- a) 0,055-0,11 mg/kg/6-12 horas SC; en general, el tratamiento no es necesario durante más de 7 días; o 0,55 mg/kg/6-12 horas oral; se puede incrementar a 1,1 mg/kg/6-12 horas oral. (Las dosis orales corresponden a una tableta de 5 mg cada 10 y 5 kg de peso, respectivamente); en general, el tratamiento no es necesario durante más de 7 días. (Prospecto del producto; *Torbutrol*® Fort Dodge).
- b) 0,05-1 mg/kg/6-12 horas oral; el objetivo es suprimir la tos sin causar sedación excesiva (Johnson, 2000).
- c) 0,55-1,1 mg/kg oral, según se requiera (Johnson, 2004d).

Como analgésico:

- a) 0,1-1 mg/kg/1-3 horas IM, IV o SC (Hendrix y Hansen, 2000).
- b) 0,2-0,4 mg/kg SC, IM o ĬV (usar la dosis menor si se administra IV). La eficacia se mantiene 1-2 horas en casos de dolor moderado y 2-4 horas si el dolor es leve. Se puede administrar por vía oral: 0,4 mg/kg/8 horas (redondear hasta el cuarto de tableta más cercano) (Mathews, 1999).
- c) 0,5-1 mg/kg/6-8 horas oral (Hardie, 2000).
- d) 0,1-0,5 mg/kg IV, IM o SC; provee analgesia leve a moderada (buena analgesia visceral); duración de la acción sedante 2-4 horas, pero la acción analgésica puede ser de 1 hora o menos (Perkowski, 2006b).
- e) En infusión intravenosa a velocidad constante (IVC): 0,1-0,4 mg/kg/hora; es utilizada, en ocasiones, para el dolor abdominal (Hellyer, 2006).

Como preanestésico:

- a) 0,05 mg/kg IV o 0,4 mg/kg SC, IM (Morgan, 1988).
- b) 0,2-0,4 mg/kg IM (con acepromacina 0,02-0,04 mg/kg IM) (Reidesel).

Como antiemético antes del tratamiento con cisplatino:

 a) 0,4 mg/kg IM 1/2 hora antes de la infusión de cisplatino (Klausner y Bell, 1988).

FELINOS:

Como analgésico:

- a) 0,1-1 mg/kg/1-3 horas IM, IV o SC (Hendrix y Hansen, 2000).
- b) 0,2-0,4 mg/kg SC, IM o IV (utilizar la dosis más baja si se administra IV). La eficacia se mantiene 1-2 horas en casos de dolor moderado y 2-4 horas si el dolor es leve. Se puede administrar por vía oral: 0,4 mg/kg (hasta el cuarto de tableta más cercano), 3 veces por día (Mathews, 1999).
- c) 0,5-1 mg/kg/6-8 horas oral (Hardie, 2000).

- d) 0,1-0,5 mg/kg IV, IM o SC; provee sólo analgesia leve a moderada (buena analgesia visceral); duración de la acción sedante: 2-4 horas, pero la acción analgésica puede ser de 1 hora o menos (Perkowski, 2006b).
- e) Como IVC en el posquirúrgico (por lo general en combinación con ketamina) para dolor leve a moderado: dosis de ataque de 0,1-0,2 mg/kg IV y luego mantener a una IVC de 0,1-0,2 mg/kg/hora; la ketamina se administra a una dosis de ataque de 0,1 mg/kg IV con una IVC de 0,4 mg/kg/hora. Cuando se emplea IVC con un opioide, es posible disminuir la dosis de ambas drogas (Lichtenberger, 2006d).

Como preanestésico:

a) 0,2-0,4 mg/kg IM (con glicopirrolato 0,01mg/kg IM y ketamina 4-10 mg/kg IM) (Reidesel).

HURONES:

a) Como sedante/analgésico:

Butorfanol solo: 0,05-0,1 mg/kg IM, SC. Butorfanol/xilacina: butorfanol 0,2 mg/kg + xilacina 2 mg/kg IM.

Para anestesia inyectable:

Butorfanol 0,1 mg/kg, ketamina 5 mg/kg, medetomidina 80 μg/kg. Combinar en una jeringa y administrar por vía IM. Puede ser necesario suplementar con isoflurano (0,5-1,5%) para cirugía abdominal (Finkler, 1999).

b) Xilacina (2 mg/kg) más butorfanol (0,2 mg/kg) IM. Telazol (1,5 mg/kg) más xilacina (1,5 mg/kg) más butorfanol (0,2 mg/kg) IM; los efectos de la xilacina se pueden revertir con yohimbina (0,05 mg/kg IM) (Williams, 2000).

Como analgésico:

- a) 0,05-0,5 mg/kg/4 horas SC o IM (Williams, 2000).
- b) Para analgesia posquirúrgica: 0,1-0,2 mg/kg como dosis de ataque; luego, IVC a 0,1-0,2 mg/kg/hora (Lichtenberger, 2006a).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Para sujeción química en conejos:

- a) 0,1-0,5 mg/kg IV (Burke, 1999; Ivey y Morrisey, 2000). Para analgesia:
- a) Para analgesia posoperatoria en conejos: 0,1-0,5 mg/kg/2-4 horas IV o SC; las dosis más bajas pueden ser más eficaces debido a un "efecto techo" (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: como analgésico para el dolor posoperatorio: 0,4 mg/kg/4-6 horas SC. Para procedimientos quirúrgicos (combinado con xilacina/ketamina): 0,1 mg/kg IM o SC 1 vez (Huerkamp, 1995).
- c) Conejos: para analgesia posquirúrgica: 0,1-0,2 mg/kg como dosis de ataque; luego seguir con IVC a 0,1-0,2 mg/kg/hora (Lichtenberger, 2006a).

AVES:

Como analgésico:

- a) Psitácidos: 2-4 mg/kg IM; es necesario volver a administrar con frecuencia cada 2-4 horas para mantener la analgesia. Si los efectos adversos son un punto a considerar (por ej., depresión respiratoria o cardiovascular), los efectos pueden ser revertidos con naloxona (0,05-0,25 mg/kg IM o IV lenta) (Clyde y Paul-Murphy, 2000).
- b) 1-2 mg/kg IM (Lichtenberger, 2006a).
- c) 1-4 mg/kg/4 horas IM, IV u oral (Bays, 2006).
- d) Loros: 1-3 mg/kg IM (Carpenter, 2006).

BOVINOS:

Como analgésico:

- a) Para cirugía en animales adultos: 20-30 mg IV (yugular) (puede ser necesario el pretratamiento con 10 mg de xilacina) (Powers, 1985).
- b) 0,02-0,25 mg/kg IV o SC; 20-30 mg totales IV para un animal adulto. La duración del efecto es de 4 horas. Un tiempo de retiro apropiado es de 72 horas para el ordeñe y de 4 días para la faena (Walz, 2006b).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)

Como analgésico:

- a) 0,1 mg/kg/3-4 horas IV; no exceder las 48 horas (prospecto del producto; Torbugesic®-Fort Dodge).
- b) Para dolor abdominal moderado a marcado: 0,01-0,02 mg/kg IV solo o combinado con xilacina (0,02-0,1 mg/kg IM) (Moore, 1999).
- c) Para cólico: 5-10 mg (dosis total para un caballo de 450-500 kg) IV, combinada con 100-200 mg de xilacina (dosis total). Comparada con un bolo IV, la IVC de butorfanol (23,7 μg/kg/hora) induce menos efectos colaterales gastrointestinales mientras proporciona analgesia (Zimmel, 2003).
- d) Potrillos: 0,1-0,2 mg/kg, IV o IM (Robertson, 2003).
- e) Dos estudios observaron los efectos del butorfanol dado por IVC en caballos para dolor posoperatorio. 1) Dosis de ataque de 0,0178 mg/kg (17,8 µg/kg) y luego mantener a IVC de 23,7 µg/kg/hora; 2) IVC de 13 µg/kg/hora (Mogg,

Como preanestésico, cirugía con paciente ambulatorio o para sujeción química:

- a) 0,01-0,04 mg/kg IV (con xilacina 0,1-0,5 mg/kg IV) (Orsini,
- b) Para anestesia a campo: sedar con xilacina (1 mg/kg IV; 2 mg/kg IM) 5-10 minutos antes (o más si se emplea la vía IM) de inducir la anestesia con ketamina (2 mg/kg IV). La sedación debe ser suficiente (cabeza hasta las rodillas) antes de administrar la ketamina (que puede causar rigidez muscular y convulsiones). Si la sedación no es suficiente: 1) repetir la xilacina, hasta la mitad de la dosis original. 2) Agregar butorfanol (0,02-0,04 mg/kg IV). Si se sospecha que será difícil tranquilizar al caballo (por ei., Pura sangre muy excitado), el butorfanol se puede administrar con la primera dosis de xilacina o agregar antes de la ketamina. Esta combinación mejora la inducción, incrementa la analgesia y prolonga el tiempo en decúbito unos 5-10 minutos. 3) Diazepam (0,03 mg/kg IV). Mezclar el diazepam con la ketamina. Esta combinación mejora la inducción cuando la sedación es mínima, mejora la relajación muscular durante la anestesia y prolonga el efecto anestésico 5-10 minutos. 4) También se puede usar guaifenesina (solución al 5% IV hasta efecto) para aumentar la sedación y la miorrelajación (Mathews, 1999).

Como antitusivo:

a) 0,02 mg/kg IM, 2-3 veces por día (Orsini, 1988).

■ REPTILES/ANFIBIOS:

Como analgésico:

a) 0,05-1 mg/kg/12 horas IM, IV, oral o SC (hasta 20 mg/kg en tortugas) (Bays, 2006).

Controles

- Eficacia analgésica y/o antitusiva.
- Frecuencia y profundidad ventilatoria.

- Apetito y función intestinal.
- Efectos sobre el SNC.

Información al cliente

■ Los propietarios deben informar todo cambio significativo en el comportamiento, apetito, función intestinal o urinaria que observe en el animal.

Química/Sinónimos

El tartrato de butorfanol, un agonista opioide parcial sintético, tiene relación estructural con la morfina pero ejerce acciones farmacológicas similares a otros agonistas parciales como pentazocina o nalbufina. Se encuentra como un polvo cristalino blanco escasamente soluble en agua e insoluble en alcohol. Tiene sabor amargo y pK, de 8,6. La invección comercial tiene pH de 3-5,5; 1 mg del tartrato equivale a 0,68 mg de butorfanol base.

El tartrato de butorfanol también puede ser conocido como: levo-BC-2627 (butorfanol) o Dolorex®, Equanol®, Stadol®, Torbutrol®, Torbugesic® y Verstadol®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable se debe almacenar protegido de la luz y a temperatura ambiente; no congelar.

El producto inyectable se considera compatible con los siguientes líquidos IV y medicamentos: acepromacina, sulfato de atropina, clorpromacina, clorhidrato de difenhidramina, droperidol, citrato de fentanilo, clorhidrato de hidroxicina, meperidina, sulfato de morfina, lactato de pentazocina, perfenacina, proclorperacina, clorhidrato de prometacina, bromhidrato de escopolamina y xilacina.

El butorfanol es incompatible con dimenhidrinato y tiopental sódico.

Formas posológicas/Estado de aprobación

Nota: el butorfanol es una sustancia controlada clase IV. Las potencias de los productos veterinarios (Torbutrol®, Torbugesic®) se presentan como actividad base. La potencia del producto humano (Stadol®) está rotulada como sal tartrato.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Butorfanol, tartrato de (inyectable): 0,5 mg/ml (actividad como base) en frascos con 10 ml; Torbutrol® (Fort Dodge); (Rx, C-IV). Aprobado para empleo en caninos.

Butorfanol, tartrato de (inyectable): 2 mg/ml (actividad como base) en frascos con 10 ml; Torbugesic-SA® (Fort Dodge); (Rx, C-IV). Aprobado para empleo en felinos.

Butorfanol, tartrato de (inyectable): 10 mg/ml (actividad como base) en frascos con 10 y 50 ml; Torbugesic® (Fort Dodge); Dolorex® (Intervet); Butorject® (Phoenix); Torphaject® (Butler); Equanol® (Vedco); genérico; (Rx, C-IV). Aprobado para usar en caballos no destinados al consumo.

Butorfanol, tartrato de (tabletas): 1, 5 y 10 mg (actividad como base); frascos con 100 tabletas; Torbutrol® (Fort Dodge); (Rx, C-IV). Aprobado para empleo en caninos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Butorfanol, tartrato de (inyectable): 1 mg/ml (como sal tartrato; equivalente a 0,68 mg de base) en frascos con 1 y 2 ml; y 2 mg/ml (como sal tartrato) en frascos con 1, 2 y 10 ml; Stadol® (Bristol-Myers Squibb); genéricos; (Rx, C-IV).

Butorfanol en aerosol nasal: 10 mg/ml (dosificador de 2,5 ml); genéricos; (Rx, C-IV).

CABERGOLINA

Dostinex®

INHIBIDOR DE LA PROLACTINA/AGONISTA DOPAMINÉRGICO D₂

Consideraciones al recetar

- Derivado del cornezuelo del centeno que puede ser de utilidad en la inducción/sincronización del celo canino y como abortivo para caninos o felinos.
- Experiencia clínica limitada y escasez de referencias publicadas.
- Parece tener buena tolerancia en animales pequeños, aunque se observaron vómitos.
- Puede ser muy costosa, en particular para ejemplares grandes; sin embargo, en la actualidad hay genéricos en tabletas y, por lo general, se debe formular en farmacias magistrales.

Usos/Indicaciones

En caninos, la cabergolina puede ser de utilidad para inducir el estro, tratar el anestro primario o secundario y la seudogestación y provocar el aborto en la segunda mitad de la gestación. Puede ser útil para el tratamiento de algunos casos de hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria (enfermedad de Cushing).

En felinos, la cabergolina (asociada o no con prostaglandinas) puede ser provechosa como abortivo, en particular durante la etapa inicial de la gestación.

Se han realizado trabajos preliminares en psitácidos (principalmente cacatúas) para el tratamiento adyuvante de desórdenes relacionados con el aparato reproductivo, en particular la postura persistente de huevos.

En las personas, la cabergolina está indicada para el tratamiento de condiciones asociadas con hiperprolactinemia y como terapia para la enfermedad de Parkinson.

Farmacología/Acciones

La cabergolina tiene elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo $2\,(D_2)$, con prolongada duración de acción. Tiene efectos inhibidores directos sobre la secreción de prolactina pituitaria. Comparada con la bromocriptina, tiene mayor especificidad D_2 , duración de acción más prolongada y menor tendencia a inducir vómitos.

Farmacocinética

No se han comunicado las características farmacocinéticas de la cabergolina en perros y gatos. En las personas, la droga se absorbe luego de la dosis oral, pero se desconoce la biodisponibilidad absoluta. El alimento no parece impactar sobre la absorción. La afinidad por las proteínas plasmáticas es sólo moderada (~ 50%). Experimenta metabolismo extenso en el hígado mediante hidrólisis; estos metabolitos y cerca del 4% de la droga sin modificar son excretados en la orina. Se calcula una vida media aproximada de 60 horas. La acción farmacológica puede persistir 48 horas o más. La disfunción renal no parece modificar mucho las características de eliminación.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La cabergolina se contraindica en perras o gatas gestantes, a menos que se indique como abortivo (véase Indicaciones). No se la debe administrar en pacientes hipersensibles a los derivados del cornezuelo del centeno. Los pacientes que no toleran a la bromocriptina pueden o no tolerar a la cabergolina. En las personas, la cabergolina está contraindicada en casos de hipertensión descontrolada.

Los pacientes con disfunción hepática significativa deben ser medicados con cautela y, si es necesario, disminuyendo la dosis. Cuando se la emplea para inducir estro, se recomienda aguardar un mínimo de 4 meses después del ciclo previo, a los efectos de permitir la recuperación uterina.

Efectos adversos

La cabergolina, por lo general, tiene buena tolerancia en pacientes veterinarios. Se ha observado la presentación de vómitos, pero la administración con el alimento disminuye este inconveniente. Los caninos tratados con cabergolina durante más de 14 días pueden exhibir cambios en el color del pelaje.

En las personas se comunicó el hallazgo de hipotensión postural, vértigos, cefaleas, náuseas y vómitos durante el tratamiento con cabergolina.

Seguridad en reproducción y lactancia

Esta droga puede causar aborto espontáneo en animales gestantes. En mujeres embarazadas, la cabergolina está designada por la FDA en la categoría B. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Puesto que la cabergolina suprime a la prolactina, no debe ser utilizada en animales lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay información acerca de la sobredosis en caninos o felinos, y es muy limitada en personas. Se postuló que las sobredosis en pacientes humanos podrían ocasionar hipotensión, congestión nasal, síncope o alucinaciones. El tratamiento es de sostén y se orienta sobre todo al mantenimiento de la presión arterial.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cabergolina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS HIPOTENSORAS. Debido a que la cabergolina puede tener efectos hipotensores, el uso concomitante con otras drogas hipotensoras puede causar una hipotensión aditiva.
- METOCLOPRAMIDA. El uso conjunto con cabergolina puede reducir la eficacia de ambas drogas y debe ser evitado.
- FENOTIACINAS (por ej., acepromacina, clorpromacina). El uso de la cabergolina con antagonistas de la dopamina (D₂) puede reducir la eficacia de ambos agentes y debe ser evitado.

Consideraciones de laboratorio

■ No se registraron interacciones particulares con esta droga.

Posologías

Debido a las diferencias posológicas entre animales y personas, y la potencia del producto comercial, por lo usual la droga debe ser reformulada por un farmacéutico.

CANINOS:

Para la inducción del estro:

- a) 5 μg/kg, oral, 1 vez por día, induce proestro fértil en 4-25 días (Davidson, 2004c).
- b) 5 µg/kg oral 1 vez por día, hasta que sea evidenciado el proestro inducido durante 2 días o hasta el inicio del estro (Concannon, 2005).
- c) 0,6 μg/kg oral 1 vez por día. Hacer una solución de 10 μg/ml disolviendo una tableta comercial en agua destilada entibiada (una tableta de 0,5 mg [500 μg] en 50 ml de agua destilada). Dar la dosis apropiada para la paciente dentro de los 15 minutos de haber sido preparada y descartar el remanente. Continuar hasta el día 2 después del inicio de los primeros signos de proestro, o hasta el día 42 sin signos de proestro. El 81% (22/27) de las perras tratadas con esta dosis baja mostraron proestro entre los días 4 y 48 (Cirit, Bacinoglu y col., 2006).

Para tratamiento de seudogestación (seudopreñez):

- a) 5 μg/kg, oral, 1 vez por día, durante 5-10 días (Gobello, Concannon y col., 2001).
- b) 5 μg/kg, 1 vez por día o día por medio SC (es probable que tenga que ser formulado en forma magistral) (Davidson, 2004c).

Como abortivo:

- a) Administrar después del día 40: 5 μg/kg oral, durante 5 días; efectivo en el 50% de los casos, aproximadamente. (Romagnoli, 2006a).
- b) Entre los días 35-45: cabergolina 5 μg/kg oral 1 vez por día durante 7 días en el alimento, y cloprostenol 1 μg/kg SC (después de una dilución en 10 veces con solución salina fisiológica) en los días 1 y 3, dado al menos 8 horas después del alimento. Si la preñez no termina en el día 8, continuar con la administración de cabergolina (a la misma dosis) hasta el día 12 (Corrada, Rodriguez y col., 2006).

Para el hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria (enfermedad de Cushing):

 a) 0,1 mg/kg oral, cada 3 días. Efectivo en el 70% de los perros tratados. Los perros con tumores superiores a los 5 mm de diámetro no respondieron (Castillo, Lalia y col., 2005).

FELINOS:

Como abortivo:

 a) A los 30 días poscoito, cabergolina 5 μg/kg/24 horas oral y cloprostenol 5 μg/kg/48 horas, SC durante 7-13 días (Davidson, 2004c).

AVES:

Para la postura persistente de huevos en psitácidos, en combinación con la remoción del macho y alterando el ciclo de luz:

 a) En un primer momento dar 10-20 μg/kg/día oral; también se han usado dosis más altas. Se necesita mayor investigación para determinar la dosificación, etc. (Chitty, Raftery y col., 2006).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

Administrar el medicamento con alimento; contactar con el veterinario si el animal evidencia vómitos persistentes.

Química/Sinónimos

La cabergolina, un derivado sintético del cornezuelo del centeno, agonista dopaminérgico similar a la bromocriptina, se presenta como polvo blanco insoluble en agua y soluble en etanol o cloroformo. Las tabletas comerciales también contienen ingredientes inactivos (leucina y lactosa).

La cabergolina también puede ser conocida como: FCE-21336, Actualene®, Cabasar® o Sostilar®, Dostinex®, Galastop®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben ser conservadas a temperatura ambiente controlada (20-25 °C). Se comunicó que la droga es inestable o se degrada en suspensiones acuosas, y si es formulada en líquido que no va a ser usado de inmediato, debería ser un producto de base oleosa. Una solución acuosa nueva preparada para uso inmediato debería ser estable (véase Posologías, Caninos "c").

El producto veterinario europeo *Galastop*® debe ser almacenado por debajo de los 25 °C y protegido de la luz. No refrigerar. Una vez abierto, se debe usar dentro de los 28 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en los EE.UU.

La cabergolina está disponible en Europa como *Galastop*® (Ceva), 50 μg/ml en líquido para uso oral (base migliol).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cabergolina (tabletas): 0,5 mg (500 μ g), Dostinex® (Pfizer); genéricos; (Rx).

CALCIO, ACETATO DE

PhosLo®

LIGADOR (QUELANTE) DE FOSFATO (para uso oral)

Consideraciones al recetar

- Quelante del fósoforo para administrar por vía oral para el tratamiento de la hiperfosfatemia asociada con la insuficiencia renal crónica.
- Se debe controlar la concentración sérica de fósforo y calcio.

Usos/Indicaciones

El acetato de calcio puede ser usado para la administración oral para el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Secundario a su eficiencia para quelar el fósforo y disminuir la concentración de calcio elemental, el acetato de calcio es considerado el más efectivo y tiene la menor posibilidad de causar hipercalcemia asociada con los quelantes del fósforo que contienen calcio. Cuando se lo compara con el carbonato de calcio, la sal de acetato tiene el doble de la capacidad quelante.

A diferencia del citrato de calcio, el acetato no promueve la absorción de aluminio.

Farmacología/Acciones

Cuando se administra el acetato de calcio con las comidas, se une al fósforo de la dieta y forma fosfato de calcio, un compuesto insoluble que es eliminado con la materia fecal. El acetato de calcio es soluble en un amplio rango de pH y, por lo tanto, es un quelante que está disponible en el estómago o en el sector proximal del intestino delgado.

Farmacocinética

No se encontró información acerca de la farmacocinética del acetato de calcio en perros y gatos. En las personas, aproximadamente el 30% es absorbido cuando se administra con el alimento.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Este agente no debe ser usado cuando se presenta hipercalcemia. Debido a que la hipercalcemia puede ser el resultado de la administración de calcio oral en animales con insuficiencia renal, se requiere efectuar un adecuado control de la concentración sérica del calcio ionizado y del fósforo.

Emplear con cautela en pacientes con un producto calcio/fósforo sérico mayor de 60.

El uso de quelantes del fósforo que contienen calcio y de calcitriol en forma conjunta es controvertido. Algunos autores mencionan que tal combinación está contraindicada, mientras que otros dicen que se requiere intensificar los controles sobre la hipercalcemia.

Efectos adversos

La hipercalcemia es el principal punto a considerar en asociación con el uso de altas dosis de este agente; se requiere un adecuado control.

En las personas se ha documentado el desarrollo de intolerancia gastrointestinal (náuseas).

Seguridad en reproducción y lactancia

No se encontraron estudios sobre seguridad en reproducción y en medicina humana no se sabe si la droga causa peligro fetal. Sin embargo, sería una sorpresa si el acetato de calcio causase efectos teratogénicos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Es de esperar que el acetato de calcio resulte seguro para ser administrado durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es factible que la sobredosis aguda cause hipercalcemia. Supervisar a los pacientes y tratarlos en forma sintomática. Si la dosis fue masiva y reciente, considerar el uso de protocolos estándares para vaciar el intestino.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo acetato de calcio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ CALCITRIOL. Si se administra junto con el acetato de calcio, puede conducir a la hipercalcemia; si se usa calcitriol de manera concurrente, es obligatorio intensificar los controles en busca de hipercalcemia.

- DIGOXINA. No se recomienda el uso de acetato de calcio en las personas que están bajo tratamiento con digoxina, ya que la hipercalcemia puede causar arritmias importantes.
- FLUOROQUINOLONAS, TETRACICLINAS. Los productos orales que contienen calcio pueden reducir la absorción de las fluoroquinolonas; si se necesita la administración concurrente de acetato de calcio y alguno de estos antibióticos, separarlos por un lapso de al menos 2 horas.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron efectos significativos; véase Controles.

Posologías

CANINOS/FELINOS:

Para la hiperfosfatemia asociada con la insuficiencia renal crónica:

a) Junto con una dieta pobre en fósforo: tratamiento inicial 60-90 mg/kg/día, con alimento o mezclado con él o justo antes de cada comida. La dosis necesaria para alcanzar la concentración deseada de fósforo sérico es individual. Realizar evaluaciones seriadas del nivel sérico de fósforo a intervalos de 2-4 semanas. Disminuir la dosis si el calcio sérico excede los límites normales; se deben utilizar quelantes de fosfato basados en aluminio si la hiperfosfatemia persiste (Polzin, Osborne y col., 2005).

Controles

En un primer momento a intervalos de 10-14 días; una vez que el paciente está estable, realizarlos a intervalos de 4-6 semanas:

- Fósforo sérico (después de un ayuno de 12 horas).
- Calcio ionizado en suero.

Información al cliente

- Darlo con las comidas, inmediatamente antes o mezclado con ellas.
- El veterinario puede prescribir la administración de dosis adicionales entre comidas si se requiere más calcio; darlo siempre con comida a menos que el veterinario diga otra cosa.
- El uso de este medicamento requerirá un constante control de laboratorio.

Ouímica/Sinónimos

El acetato de calcio es un polvo blanco inodoro e higroscópico, que es libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol. Cada gramo contiene, aproximadamente, 254 mg de calcio elemental.

El acetato de calcio también puede ser conocido como: calcii acetas, acetato de kalcio, kalciumacetat o kalciumasetatti; *PhosLo®*.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas, cápsulas y gelcaps disponibles en el comercio deben ser almacenadas a temperatura ambiente (25 °C); se permite su traslado a 15-30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Calcio, acetato de (tabletas): 667 mg (169 mg de calcio elemental); *PhosLo®* (Nabi); (Rx).

Calcio, acetato de (cápsulas); 333,5 mg (mitad de tamaño; 84,5 mg de calcio elemental), 667 mg (169 mg de calcio elemental); *PhosLo*® (Nabi); Rx.

Calcio, acetato (gelcaps): 667 mg (169 mg de calcio elemental); *PhosLo*® (Nabi); (Rx).

CALCIO, SALES DE CALCIO, GLUCONATO DE CALCIO, GLUCEPTATO DE CALCIO, CLORURO DE CALCIO, LACTATO DE

CATIÓN ESENCIAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Empleados en el tratamiento o prevención de la hipocalcemia; o como antiácido oral.
- Contraindicados en presencia de fibrilación ventricular o en la hipercalcemia.
- ▶ NO administrar por vía IV demasiado rápido.
- De acuerdo con el cuadro para el que está indicado, el tratamiento requiere supervisión estricta.
- Interacciones medicamentosas e incompatibilidades prevalentes.

Usos/Indicaciones

Las sales de calcio se emplean en la prevención o el tratamiento de los cuadros hipocalcémicos.

Farmacología/Acciones

El calcio es un elemento esencial para muchas funciones corporales, como el funcionamiento correcto de los sistemas nervioso y musculoesquelético, permeabilidad de membranas celulares y capilares, y activación de reacciones enzimáticas.

Farmacocinética

El calcio se absorbe en el intestino delgado sólo en la forma ionizada. La absorción oral requiere la presencia de vitamina D (en forma activa) y pH ácido. En los cuadros de deficiencia de calcio, la parathormona (u hormona paratiroidea) aumenta provocando el incremento de la absorción de calcio, y disminuye en la medida que los niveles séricos de calcio aumentan. Los factores de la dieta (rica en fibras, fitatos, ácidos grasos), edad, drogas (corticoides, tetraciclinas), estados morbosos (esteatorrea, uremia, osteodistrofia renal, aclorhidria) o disminución de los niveles séricos de calcitonina pueden reducir la absorción de calcio.

El calcio ionizado absorbido ingresa al líquido extracelular, desde donde es rápidamente incorporado al tejido esquelético. La administración de calcio no estimula necesariamente la formación de hueso. Alrededor del 99% del calcio corporal total se encuentra en el hueso. Del calcio circulante, aproximadamente el 50% se une a proteínas séricas o forma complejos con aniones y la otra mitad se encuentra en forma ionizada. El calcio sérico total depende de las concentraciones de proteínas séricas, ya que varía en aproximadamente 0,8 mg/dl por cada cambio de 1,09 g/dl en la albúmina sérica. El calcio atraviesa la placenta y también ingresa a la leche.

El calcio se elimina primariamente en las heces, y contribuyen la fracción no absorbida y la excretada en la bilis y jugo pancreático. Sólo una pequeña cantidad se excreta en la orina, porque la mayor parte del catión filtrado en los glomérulos es reabsorbida en los túbulos y el asa ascendente de Henle. La vitamina D, la parathormona y los diuréticos derivados de las tiacidas reducen la cantidad de calcio excretado por los riñones. Los diuréticos del asa (por ej., furosemida), la calcitonina y la somatotropina incrementan la excreción renal de calcio.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El calcio está contraindicado en pacientes con fibrilación ventricular o hipercalcemia. No se debe administrar calcio por vía parenteral a pacientes con calcemias superiores a las normales. El calcio se debe usar con gran cautela en pacientes que toman glucósidos digitálicos o tienen enfermedad cardíaca o renal. El cloruro de calcio tiene propiedades acidificantes, por lo cual se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria, acidosis respiratoria o enfermedad renal.

En los perros, se ha considerado en el pasado que el gluconato de calcio diluido 1:1 era seguro para administrar por vía SC para el tratamiento del hipoparatiroidismo primario, pero en la actualidad hay varios informes de caso de graves reacciones tisulares (paniculitis piogranulomatosa, mineralización de los adipocitos, etc.) en el sitio de inyección; usar con cautela, en particular cuando se emplea calcitriol.

Efectos adversos

La administración de calcio puede causar hipercalcemia, en especial en pacientes con enfermedad cardíaca o renal; el tratamiento se debe realizar bajo la supervisión adecuada. La administración oral puede causar irritación gastrointestinal y/o constipación; la inyección IM o SC de sales de calcio puede ocasionar reacciones leves a graves en los tejidos locales y la administración IV puede provocar irritación venosa. El cloruro de calcio puede ser más irritante que otras sales parenterales y tiene mayor riesgo de causar hipotensión. El calcio inyectado por vía IV con rapidez puede provocar hipotensión, arritmias y paro cardíaco.

La infusión perivascular accidental de sales de calcio requiere el cese inmediato de la administración. El tratamiento consiste en: infiltrar el área afectada con solución salina normal, corticoides locales, aplicar calor y elevar el área e inyectarla con procaína al 1% y hialuronidasa.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aunque no se ha demostrado si la administración parenteral de productos cálcicos es inocua durante la gestación, a menudo se usan antes, durante y después del parto en vacas, ovejas, perras y gatas para tratar la paresia parturienta secundaria a hipocalcemia. En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis orales de productos cálcicos no suelen causar hipercalcemia, a menos que el paciente reciba al mismo tiempo otros fármacos que promuevan la absorción de calcio. La hipercalcemia se desarrolla cuando el tratamiento oral o parenteral se combina con vitamina D o con elevados niveles de parathormona. El tratamiento consiste en suspender la administración de calcio y de otras drogas hipercalcemiantes (por ej., análogos de la vitamina D). La hipercalcemia leve en general se resuelve sin requerir mayor intervención en pacientes con función renal apropiada.

La hipercalcemia más grave (>12 mg/dl) requiere hidratación con solución salina normal IV y administración de un diurético del asa (por ej., furosemida) para incrementar la calciuresis y natriuresis. Los niveles de potasio y magnesio se deben supervisar y reponer según sea necesario. Es importante vigilar el electrocardiograma durante el tratamiento. En el manejo de la hipercalcemia también se emplean glucocorticoides y, en las personas, calcitonina y hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo calcio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (por ej., diltiazem, verapamilo, etc.). El calcio por vía IV puede antagonizar los efectos de los bloqueantes de los canales de calcio.
- DIGOXINA. Los pacientes tratados con digitálicos tienen más probabilidades de desarrollar arritmias si reciben calcio IV; usar con cautela.
- MAGNESIO (oral). La administración oral de calcio puede conducir a un aumento de la concentración sérica de magnesio y/o calcio, en particular en pacientes con insuficiencia renal.
- SULFATO DE MAGNESIO. El calcio por vía parenteral puede neutralizar los efectos de la hipermagnesemia o de la toxicidad por magnesio secundaria a la administración parenteral del sulfato de magnesio.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES (por ej., tubocurarina, metubina, galamina, pancuronio, atracurio y vecuronio). El calcio administrado por vía parenteral puede revertir los efectos de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes; se ha registrado que el calcio prolonga o favorece los efectos de la tubocurarina.
- TETRACICLINAS, FLUOROQUINOLONAS (oral). La administración oral de calcio puede disminuir la cantidad de tetraciclinas o fluoroquinolonas absorbidas a través del tracto gastrointestinal; separar la administración de estas drogas por un lapso de 2 horas, si es posible.
- SUPLEMENTOS CON POTASIO. Los pacientes que están recibiendo por vía parenteral calcio y potasio pueden tener más probabilidades de desarrollar arritmias cardíacas; usar con cuidado.
- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACIDAS. El uso conjunto con grandes dosis de calcio puede causar hipercalcemia.
- VITAMINA A. La excesiva ingesta de vitamina A puede estimular la pérdida de calcio desde los huesos y causar hipercalcemia.
- VITAMINA D. El uso concurrente de grandes dosis de vitamina D o sus análogos puede causar un aumento de la absorción de calcio e inducir hipercalcemia.

Consideraciones de laboratorio

CONCENTRACIÓN SÉRICA Y URINARIA DE MAGNESIO. El calcio parenteral puede producir resultados negativos falsos para el magnesio urinario y sérico cuando se emplea el método de amarillo titánico.

Posologías

CANINOS:

Para la hipocalcemia:

a) Gluconato de calcio inyectable: 94-140 mg/kg IV lenta hasta efecto (también se puede usar la vía intraperitoneal). Supervisar la respiración y la frecuencia/ritmo cardíacos durante la administración (USPC, 1990).

- b) Para hipocalcemia aguda: gluconato de calcio inyectable al 10%; calentar hasta la temperatura corporal y administrar IV, 50-150 mg/kg (0,5-1,5 ml/kg) en un lapso de 20-30 minutos. Si el paciente desarrolla bradicardia detener la infusión. Después de una crisis aguda, infundir 10-15 ml (solución al 10%) por kilo en un período de 24 horas. El tratamiento prolongado se puede realizar incrementando la cantidad de calcio en la dieta y usando vitamina D. Se puede administrar lactato de calcio oral a 0,5-2 g/día (Seeler y Thurmon, 1985).
- c) Gluconato de calcio al 10% 0,5-1,5 ml/kg o cloruro de calcio al 10% 1,5-3,5 ml (dosis total) IV lenta en 15 minutos; vigilar la frecuencia cardíaca o el registro electrocardiográfico durante la infusión. Si se observa elevación del segmento ST o acortamiento del intervalo QT, suspender la infusión y una vez que estas anomalías se han resuelto, reiniciarla con un goteo más lento. La terapia de mantenimiento depende de la etiología de la hipocalcemia. El hipoparatiroidismo se trata con análogos de la vitamina D (véase la monografía sobre Dihidrotaquisterol (DHT) con o sin suplementación de calcio oral (Russo y Lees, 1986).
- d) Para el tratamiento de emergencia de la tetania y convulsiones secundarias a hipoparatiroidismo: gluconato de calcio al 10% 0,5-1,5 ml/kg (hasta 20 ml) en 15-30 minutos. Se puede repetir a intervalos de 6-8 horas o administrar en infusión continua (10-15 mg/kg/hora). Supervisar mediante registros electrocardiográficos y detener la infusión si hay elevación del segmento ST, acortamiento del intervalo QT o arritmias.
 - Para el tratamiento prolongado (con DHT –véase la monografía correspondiente), la suplementación de calcio puede ser beneficiosa en algunas ocasiones. Gluconato de calcio 500-750 mg/kg/día divididos en 3 tomas diarias, lactato de calcio 400-600 mg/kg/día divididos en 3 tomas diarias o carbonato de calcio 100-150 mg/kg/día divididos en 2 tomas diarias. Controlar el calcio sérico y ajustar las dosis según sea necesario (Kay y Richter, 1988).
- e) Como tratamiento de emergencia: gluconato de calcio al 10% 5-15 mg/kg (0,5-1,5 ml/kg) lento hasta efecto en un período de 10 minutos, o cloruro de calcio al 10% (muy irritante si se administra fuera de la vena) 5-15 mg/kg (0,15-0,5 ml/kg); la dosis es la misma pero el volumen es la tercera parte del gluconato de calcio; controlar la frecuencia cardíaca o el registro electrocardiográfico (si es posible) durante la infusión. Si se presenta bradicardia o acortamiento del intervalo Q-T, suspender temporariamente la infusión. Tratamiento a corto plazo inmediatamente después de la corrección de la tetania: administrar por infusión a velocidad constante gluconato de calcio al 10% 60-90 mg/kg/día (6,5-9,75 ml/kg/día) agregado a los líquidos o administrar una dosis SC en 3 o 4 tomas divididas por día después de diluirlo en igual volumen de solución salina (Crystal, 2004).

Para cardiotoxicidad hiperpotasémica:

a) Secundaria a una crisis urémica: si el paciente tiene acidosis metabólica, corregirla con bicarbonato de sodio (que también es beneficioso incluso en ausencia de acidosis). Si el K⁺ sérico es >8 mEq/L, administrar gluconato de calcio al 10% en una dosis de 0,5-1 ml/kg en 10-20 minutos; controlar el electrocardiograma. Este tratamiento logra la corrección rápida de las arritmias pero sus efectos son muy breves (10 a 15 minutos). La glucosa IV (0,5-1 g/kg, con insulina o sin ella) también incrementa las concentraciones intracelulares de K⁺ (Polzin y Osborne, 1985).

FELINOS:

Para la hipocalcemia:

- a) Gluconato de calcio inyectable: 94-140 mg/kg IV lenta hasta efecto (también se puede usar la vía intraperitoneal). Supervisar la respiración y la frecuencia/ritmo cardíacos durante la administración (USPC, 1990).
- b) Para la hipocalcemia aguda secundaria a hipoparatiroidismo: gluconato de calcio inyectable al 10%, 1-1,5 ml/kg IV lenta en 10-20 minutos. Supervisar el registro electrocardiográfico, si es posible. Si el paciente desarrolla bradicardia o acortamiento del intervalo QT, reducir la velocidad de la infusión o suspenderla transitoriamente. Una vez controlados los signos riesgosos para la vida, agregar calcio a los líquidos IV y administrar en infusión lenta, 60-90 mg/kg/día (de calcio elemental). Esto equivale a 2,5 ml/kg de gluconato de calcio al 10% cada 6-8 horas. Medir calcio sérico (1 o 2 veces por día) durante este período y ajustar las dosis según sea necesario. Cuando el animal pueda tolerar el tratamiento oral, comenzar con calcio elemental en dosis de 50-100 mg/kg/día, divididos en 3 a 4 tomas, y dihidrotaquisterol. Comenzar el DHT con dosis de 0,125-0,25 mg/día oral durante 2-3 días, continuar con 0,08-0,125 mg/día durante 2-3 días y por último 0,05 mg/día oral hasta que sean necesarios otros ajustes de la dosis. A medida que el calcio sérico se estabiliza, la dosis IV se puede reducir o suspender si el paciente lo tolera. En general, este tratamiento demora alrededor de 1 semana en lograr niveles calcémicos estables (8,5-9,5 mg/dl). Continuar con la supervisión y los ajustes posológicos del DHT y el calcio hasta administrar los niveles más bajos necesarios para mantener la normocalcemia (Peterson y Randolph, 1989) (véase la monografía sobre DHT para información adicional).
- c) Para la hipocalcemia secundaria a intoxicación con enema de fosfato o tetania puerperal: seguir las instrucciones para la administración IV de calcio mencionadas en "b" (Peterson y Randolph, 1989).
- d) Como tratamiento de emergencia: gluconato de calcio al 10% 5-15 mg/kg (0,5-1,5 ml/kg) IV lento hasta efecto en un lapso de 10 minutos, o cloruro de calcio al 10% (muy irritante si se lo administra fuera de la vena) 5-15 mg/kg (0,15-0,5 ml/kg); la dosis es la misma pero el volumen es la tercera parte del gluconato de calcio; controlar la frecuencia cardíaca o el registro electrocardiográfico (si es posible) durante la infusión. Si se presenta bradicardia o acortamiento del intervalo Q-T, suspender la infusión temporariamente. Tratamiento a corto plazo inmediatamente después de la corrección de la tetania: administrar gluconato de calcio al 10% por infusión intravenosa a velocidad constante 60-90 mg/kg/día (6,5-9,75 ml/kg/día) agregado a los líquidos o dar una dosis diaria SC en 3-4 dosis divididas después de diluir en un volumen igual de solución salina (Crystal, 2004).

BOVINOS:

Para la hipocalcemia:

- a) Gluconato de calcio inyectable: 150-250 mg/kg IV lenta hasta efecto (también se puede usar la vía intraperitoneal).
 Supervisar la respiración y la frecuencia/ritmo cardíacos durante la administración (USPC, 1990).
- b) Gluconato de calcio al 23% inyectable: 250-500 ml IV lenta, IM o SC (divididos y administrados en distintos

- sitios; masajear los sitios de inyección). (Instrucciones del prospecto; Calcium Gluconate Injection 23%– Tech America).
- c) 8-12 g de calcio IV en un período de 5-10 minutos; usar un producto que contenga magnesio durante el último mes de gestación si se detecta hipomagnesemia subclínica (Allen y Sansom, 1986).

EQUINOS:

Para la hipocalcemia:

- a) Gluconato de calcio inyectable: 150-250 mg/kg IV lenta hasta efecto (también se puede usar la vía intraperitoneal).
 Supervisar la respiración y la frecuencia/ritmo cardíacos durante la administración (USPC, 1990).
- b) Gluconato de calcio al 23% inyectable: 250-500 ml IV lenta, IM o SC (divididos y administrados en distintos sitios; masajear los sitios de inyección). (Instrucciones del prospecto; Calcium Gluconate Injection 23%– TechAmerica).
- c) Para la tetania de la lactación: 250 ml/450 kg de una solución estándar comercial que también contenga magnesio y fósforo, administrada por vía IV lenta mientras se ausculta el corazón. Si el paciente no mejora después de 10 minutos, repetir la dosis. La auscultación debe detectar tonos cardíacos fuertes y extrasístoles poco frecuentes. Detener la infusión de inmediato si se ausculta un cambio pronunciado en la frecuencia o el ritmo cardíacos (Brewer, 1987).

OVINOS/CAPRINOS:

Para la hipocalcemia:

- a) Ovejas: gluconato de calcio inyectable: 150-250 mg/kg IV lenta hasta efecto (también se puede usar la vía intraperitoneal). Supervisar respiración y frecuencia/ritmo cardíacos durante la administración (USPC, 1990).
- b) Ovejas: gluconato de calcio al 23% inyectable: 25-50 ml IV lenta, IM o SC (divididos y administrados en distintos sitios; masajear los sitios de inyección). (Instrucciones del prospecto; Calcium Gluconate Injection 23% – TechAmerica).

PORCINOS:

Para la hipocalcemia:

- a) Gluconato de calcio inyectable: 150-250 mg/kg IV lenta hasta efecto (también se puede usar la vía intraperitoneal). Supervisar respiración y frecuencia/ritmo cardíacos durante la administración (USPC, 1990).
- b) Gluconato de calcio al 23% inyectable: 25-50 ml IV lenta o IM o SC (divididos y administrados en distintos sitios; masajear los sitios de inyección). (Instrucciones del prospecto; Calcium Gluconate Injection 23%— TechAmerica).

AVES:

Para la tetania hipocalcémica:

 a) Gluconato de calcio: 50-100 mg/kg IV lenta hasta efecto; se puede diluir y administrar en inyección IM si no se localiza una vena (Clubb, 1986).

Para aves con retención de huevo:

a) Comenzar con gluconato de calcio en solución al 1%: 0,01-0,02 ml/g IM. Suministrar calor húmedo (26,7-29,4 °C) y dejar pasar un período de 24 horas para la postura (Nye, 1986).

REPTILES:

Para retención de huevo, en combinación con oxitocina (1-10 UI/kg IM):

a) Glubionato de calcio: 10-50 mg/kg IM, según sea necesario hasta normalizar la calcemia o resolución de la retención del huevo. Usar con cautela cuando se administran varias inyecciones. La combinación calcio/oxitocina no es tan eficaz en lagartijas como en otras especies (Gauvin, 1993).

Controles

- Calcio sérico.
- Niveles séricos de magnesio, fosfato y potasio, cuando está indicado.
- PTH (parathormona), si está indicado.
- Pruebas de función renal basales y después, según sea necesario.
- Registro electrocardiográfico durante la administración IV de calcio, si es posible.
- Calcio en orina si se desarrolla hipercalciuria.

Química/Sinónimos

Las diferentes sales de calcio se expenden en diversas formulaciones. El gluceptato y cloruro de calcio se disuelven libremente en agua; el lactato de calcio es hidrosoluble; el gluconato y glicerofosfato de calcio son muy poco hidrosolubles y el fosfato y carbonato de calcio son insolubles en agua. El gluconato de calcio inyectable tiene un pH de 6-8,2; y el cloruro de calcio inyectable tiene un pH de 5,5-7,5.

Para determinar el contenido de calcio por gramo en los distintos tipos de sales:

acetato de calcio: 253 mg (12,7 mEq) carbonato de calcio: 400 mg (20 mEq) cloruro de calcio: 270 mg (13,5 mEq) citrato de calcio: 211 mg (10,6 mEq) gluceptato de calcio: 82 mg (4,1 mEq) gluconato de calcio: 90 mg (4,5 mEq) glicerofosfato de calcio: 191 mg (9,6 mEq) lactato de calcio: 130 mg (6,5 mEq) fosfato de calcio dibásico anhidro: 290 mg (14,5 mEq) dihidratado: 230 mg (11,5 mEq) fosfato cálcico tribásico: 400 mg (20 mEq)

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de gluconato de calcio se deben almacenar en envases bien cerrados a temperatura ambiente. Las tabletas de lactato de calcio se deben conservar en envases herméticos a temperatura ambiente. Las preparaciones inyectables de gluconato, gluceptato y cloruro de calcio se deben almacenar a temperatura ambiente y protegidas del congelamiento.

El cloruro de calcio inyectable se considera compatible con las siguientes soluciones IV y medicamentos: sulfato de amikacina, ácido ascórbico, tosilato de bretilio, cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de dopamina, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de lidocaína, meticilina sódica, bitartrato de norepinefrina, penicilina G sódica/potásica, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, bicarbonato de sodio, clorhidrato de verapamilo y complejos de vitamina B con vitamina C.

La información de compatibilidad es contradictoria acerca del cloruro de calcio inyectable o depende del diluyente o la concentración para las siguientes soluciones o fármacos: emulsión grasa al 10%,

clorhidrato de dobutamina, clorhidrato de oxitetraciclina, clorhidrato de tetraciclina. La compatibilidad depende del pH, la concentración, la temperatura y el diluyentes empleados.

El cloruro de calcio inyectable es incompatible con las siguientes soluciones o drogas: anfotericina B, cefalotina sódica y maleato de clorfeniramina.

El gluconato de calcio inyectable es compatible con las siguientes soluciones IV y medicamentos: cloruro de sodio para inyección al 0,9%, solución de Ringer lactato para inyección, dextrosa al 5-20%, dextrosa en solución de Ringer lactato para inyección, combinaciones de dextrosa y solución salina, sulfato de amikacina, aminofilina, ácido ascórbico para inyección, tosilato de bretilio, cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, corticotropina, dimenhidrinato, gluceptato de eritromicina, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de lidocaína, meticilina sódica, bitartrato de norepinefrina, penicilina G sódica/potásica, fenobarbital sódico, cloruro de potasio, sulfato de tobramicina, clorhidrato de vancomicina, verapamilo y complejos de vitamina B con vitamina C.

La información de compatibilidad es contradictoria acerca del gluconato de calcio inyectable o depende del diluyente o la concentración para las siguientes soluciones o fármacos: sales de fosfato, clorhidrato de oxitetraciclina, edisilato de proclorperacina y clorhidrato de tetraciclina. La compatibilidad depende del pH, la concentración, la temperatura y los diluyentes empleados.

El gluconato de calcio inyectable es incompatible con las siguientes soluciones o drogas: emulsión grasa IV, anfotericina B, naftato de cefamandol, cefalotina sódica, clorhidrato de dobutamina, succinato sódico de metilprednisolona y clorhidrato de metoclopramida.

Consultar con referencias especializadas o con un farmacéutico hospitalario para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

(esta no es necesariamente una lista completa)

Productos parenterales:

Gluconato de calcio (como borogluconato de calcio) al 23% [230 mg/ml; 20,7 mg (1,06 mEq) de calcio por ml]; en frascos de 500 ml; AmTech® Calcium Gluconate 23% Solution (Phoenix Scientific); (producto de venta libre), Calcium Gluconate 23% (AgriPharm, AgriLabs, Aspen, Bimeda, Durvet, Phoenix Pharmaceutical, Vet Tek,Vetus); (producto de venta libre), CalNate 1069® (Butler); (producto de venta libre). Dependiendo del producto en cuestión, aprobado para empleo en bovinos, caballos, cerdos, ovejas, gatos y perros. No se requieren tiempos de retiro.

Gluconato de calcio oral: tubo de 40-42 g de calcio/300 ml. Suplemento para emplear antes y después del parto en vacas. *Cal Supreme Gel*® (Bimeda); (producto de venta libre).

Cloruro de calcio al 35% p/p o al 47% p/v equivalente a 170 mg de calcio/ml (127 mg/g) en tubo de 300 ml (400 g). *Clearcal 50®* (Vedco); (producto de venta libre).

También se dispone de productos que contienen calcio, fósforo, potasio y/o dextrosa. Véase el rótulo del producto para hallar información específica acerca de la dosificación. Los nombres comerciales de estos productos son: *Norcalciphos*® (Pfizer) y *Cal-Dextro*® *Special*, #2, *C* & *K* (Fort Dodge). Estos fármacos se expenden con receta (Rx).

Productos orales: no existen productos comerciales de uso veterinario que contengan sólo calcio (como sal). En cambio, se expenden numerosos productos (por ej., Pet-Cal® y Osteoform® Improved)

que contienen calcio con fósforo y vitamina D (más otros ingredientes en algunas preparaciones).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

(no es un listado completo)

Productos parenterales:

Gluconato de calcio al 10%, inyectable [100 mg/ml; 9 mg (0,47 mEq) de calcio por ml] en ampollas de 10 ml y frascos de 10, 50, 100 y 200 ml; genérico; (Rx).

Cloruro de calcio al 10%, inyectable [100 mg/ml; 27,2 mg (1,36 mEq) de calcio por ml] en ampollas, frascos y jeringas de 10 ml; genérico; (Rx).

Productos orales:

Gluconato de calcio (9,3% de calcio), tabletas: 500 mg (45 mg de calcio), 650 mg (58,5 mg de calcio), 975 mg (87,75 mg de calcio), 1 g (90 mg de calcio); genérico; (producto de venta libre).

Lactato de calcio (13% de calcio) tabletas: 325 mg (42,25 mg de calcio), 650 mg (84,5 mg de calcio); cápsulas (13% de calcio), 500 mg (96 mg de calcio), Cal-Lac® (Bio Tech); genérico; (producto de venta libre).

También se dispone de carbonato de calcio en tabletas, suspensión y cápsulas; acetato de calcio en tabletas; citrato de calcio en tabletas y fosfato tricálcico en tabletas.

CALCITONINA DE SALMÓN

Miacalcin®, Calcimar®

HORMONA DE LA INHIBICIÓN **OSTEOCLÁSTICA**

Consideraciones al recetar

- ▶ Hormona usada principalmente para controlar la hipercalcemia en animales pequeños (en especial en perros).
- ▶ Puede causar reacciones de hipersensibilidad.
- Los animales jóvenes son muy sensibles a sus efectos.
- ▶ Puede causar efectos gastrointestinales.
- No confundir con calcitriol.

Usos/Indicaciones

La calcitonina se ha empleado en animales pequeños como tratamiento adyuvante de la hipercalcemia. Su aplicación ha estado limitada por el costo, la disponibilidad y la resistencia a sus efectos, que se puede desarrollar luego de varios días de tratamiento.

Farmacología/Acciones

La calcitonina ejerce múltiples efectos fisiológicos. Su acción principal es la inhibición de la resorción osteoclástica del hueso. Por medio de la menor reabsorción tubular de calcio, fosfato, sodio, magnesio, potasio y cloruro, promueve su excreción renal. La calcitonina también incrementa la secreción yeyunal de agua, sodio, potasio y cloruro (no de calcio).

Farmacocinética

La calcitonina se destruye en el intestino tras la dosis oral, por lo cual se debe administrar por vía parenteral. En las personas, el inicio de la acción es inmediato luego de la administración IV y 15 minutos después de la dosis IM o SC, y por estas vías alcanza el efecto máximo a las 4 horas. La acción se mantiene durante 8-14

horas tras la inyección IM o SC. Se piensa que la droga experimenta metabolización rápida en riñones, sangre y tejidos periféricos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La calcitonina está contraindicada en animales hipersensibles a ella. Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otras proteínas pueden estar en riesgo. Los animales jóvenes son hasta 100 veces más sensibles a la calcitonina que los adultos.

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos no está bien documentado en animales domésticos. La anorexia y el vómito se comunicaron en perros. La sobremedicación puede llevar a hipocalcemia. Los siguientes efectos están documentados en las personas y podrían observarse en animales: diarrea, anorexia, vómitos, tumefacción y dolor en el sitio de inyección, rubor y parestesias periféricas. Rara vez ha causado reacciones alérgicas. Puede ocurrir la taquifilaxia (resistencia a la farmacoterapia con el tiempo) en algunos perros tratados.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se dispone de poca información acerca de la seguridad en reproducción de la calcitonina. Sin embargo, no atraviesa la placenta. Las dosis muy elevadas han reducido el peso de nacimiento en animales de laboratorio, tal vez debido a sus efectos metabólicos. En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

La calcitonina demostró inhibir la lactación. No se estableció la seguridad para empleo durante el amamantamiento.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Muy pocos datos disponibles. Las inyecciones de sobredosis accidentales han causado náuseas y vómitos. Las sobredosis crónicas pueden causar hipocalcemia.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo calcitonina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D y PRODUCTOS CÁLCICOS. Pueden reducir la eficacia de la calcitonina.

Posologías

E CANINOS:

Para hipervitaminosis D (intoxicación)/hipercalcemia:

- a) 4-6 UI/kg/12 a 8 horas SC (Carothers, Chew y col., 1994).
- b) En animales con hipercalcemia grave (>16 mg/dl) la calcitonina es más eficaz cuando se administra junto con furosemida, líquidos IV y prednisona. Comenzar con 4 UI/kg IV, seguidos por 4-8 mg/kg/12-24 horas, SC (dosis extrapolada de medicina humana) (Carothers, Chew y col., 1994).
- c) 4-6 UI/kg/2-3 horas SC hasta la normalización de la calcemia (Firth, 2000).
- d) Para terapia adyuvante si la fluidoterapia, diuresis con salina, furosemida y prednisona no controlan la calcemia: 4 UI/kg IV, luego 4-8 UI/kg/12-24 horas, SC (Nelson y Elliott,
- e) 4-6 UI/kg/8-12 horas SC (Davies, 2005).

REPTILES:

Para la hipercalcemia:

 a) En iguanas verdes, junto con fluidoterapia: 1,5 UI/kg/8 horas SC, durante varias semanas si es necesario (Gauvin, 1993).

Para el hiperparatiroidismo secundario nutricional:

- a) Si el reptil no está hipocalcémico: 50 UI/kg IM 1 vez por semana, 2-3 aplicaciones (Hernandez-Divers, 2005).
- b) Corregir zootecnia e hipocalcemia con calcio y vitamina D. Una vez que el nivel de calcio es normal y el paciente comienza a recibir suplementación con calcio por vía oral (por lo general, a los 7 días posteriores al comienzo del tratamiento) se administra calcitonina 50 UI/kg IM por semana, 2-3 aplicaciones. Los cuidados de soporte se van retirando de a poco, una vez que el paciente se estabiliza (Johnson, 2004a).

Controles

Calcio sérico.

Química/Sinónimos

La calcitonina, una hormona polipeptídica, es un polipéptido de 32 aminoácidos con peso molecular aproximado de 3600. Está disponible como calcitonina humana o de salmón, y ambas son preparaciones sintéticas. La potencia de la calcitonina de salmón se expresa en unidades internacionales (UI). La calcitonina de salmón es alrededor de 50 veces más potente que la humana de acuerdo al peso.

La calcitonina de salmón también es conocida como: calcitonina-salmón, calcitoninum salmonis, salmón calcitonina, SCT-1 o Calcimar®; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

La calcitonina de salmón inyectable se debe almacenar en refrigerador (2-8 °C). La solución nasal debe ser almacenada en refrigerador pero debe ser protegida del congelamiento. Una vez en uso, se la debe guardar a temperatura ambiente en posición parada; usar dentro del lapso de 35 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Calcitonina de salmón, inyectable: 200 UI/ml en frascos con 2 ml; *Miacalcin*® (Novartis); (Rx).

Calcitonina de salmón, en aerosol nasal: 200 UI/activación (0,09 ml/dosis), en frascos de vidrio con dosificador para 2 ml (*Miacalcin*®) y 3,7 ml (*Fortical*®); *Miacalcin*® (Novartis); *Fortical*® (Upsher-Smith); (Rx).

CALCITRIOL

Rocaltrol®, Calcijex®

ANÁLOGO DE LA VITAMINA D

Consideraciones al recetar

- Análogo de la vitamina D que puede ser de utilidad en perros (y posiblemente en gatos) para el tratamiento de la hipocalcemia, enfermedad renal crónica y seborrea idiopática.
- Contraindicaciones: hipercalcemia, hiperfosfatemia, síndromes de malabsorción.
- ▶ Efectos adversos más importantes: hipercalcemia, hipercalciuria o hiperfosfatemia.
- Puede ser necesaria la reformulación de las preparaciones orales.
- No confundir con calcitonina.

Usos/Indicaciones

El calcitriol puede usarse en el tratamiento adyuvante de la enfermedad renal crónica en perros y gatos, aunque en cierta manera es controvertido, en particular en el punto sobre cuán rápido se debe comenzar su uso en el curso de la insuficiencia. También se emplea en el tratamiento de algunos tipos de dermatopatías (seborrea primaria idiopática).

Farmacología/Acciones

El calcitriol es un análogo de la vitamina D. Ésta actúa como una hormona y junto con la parathormona (PTH) y la calcitonina regula la homeostasis del calcio en el organismo. Los análogos activos (o metabolitos) de la vitamina D acrecientan la absorción gastrointestinal de calcio, promueven la reabsorción de calcio a través de los túbulos renales e incrementan el índice de acreción y resorción de minerales en el hueso. El calcitriol tiene un rápido comienzo de acción (aproximadamente 1 día) y corta duración de acción. No requiere activación renal para ejercer sus efectos, a diferencia de otras formas de vitamina D.

Farmacocinética

Si la absorción de grasas es normal, los análogos de la vitamina D se absorben sin dificultad a través del intestino delgado. Como el proceso de absorción requiere bilis, disminuye en pacientes con esteatorrea, enfermedad hepática o patologías biliares. La acción biológica tiene inicio rápido y duración breve (<1 día a 2-3 días). Los perros y los gatos parecen requerir dosis mucho más pequeñas de calcitriol que las personas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El calcitriol está contraindicado en pacientes con hipercalcemia, intoxicación con vitamina D, síndrome de malabsorción o sensibilidad anormal a los efectos de la vitamina D. Se debe usar con extrema cautela en pacientes con hiperfosfatemia (muchos clínicos consideran que la hiperfosfatemia o una proporción de calcio/fósforo superior a 70 constituyen una contraindicación para el empleo de análogos de la vitamina D).

Efectos adversos

Si bien la hipercalcemia es un efecto adverso posible, es poco frecuente cuando el calcitriol se administra en dosis bajas a perros con enfermedad renal crónica, a menos que se usen ligadores de fósforo que contengan calcio (en particular el carbonato de calcio). Los signos de hipercalcemia comprenden poliuria, polidipsia y anorexia. La hiperfosfatemia es otro efecto adverso posible y por ello es necesario normalizar los niveles séricos de fosfato antes de iniciar el tratamiento. Es indispensable determinar los niveles séricos de calcio durante su administración.

Seguridad en reproducción y lactancia

El calcitriol demostró ser teratogénico en animales de laboratorio cuando se administró en dosis más elevadas que las terapéuticas. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

No se ha establecido su seguridad para ser usado durante la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación puede causar hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia. La ingesta excesiva de fosfato y calcio también puede tener el mismo efecto. Las ingestiones agudas se deben tratar usando los protocolos convencionales para eliminar el fármaco o impedir su absorción gastrointestinal. La vaselina oral reduce la absorción y aumenta la eliminación fecal.

La hipercalcemia secundaria a administración crónica requiere la interrupción (no la disminución de la dosis) transitoria de calcitriol junto con el suministro de calcio exógeno. Si la hipercalcemia es grave se pueden emplear furosemida, líquidos IV sin calcio (por ej., solución salina normal), acidificación de la orina y corticosteroides.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo calcitriol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES LIGADORES DE FÓSFORO QUE CONTIENEN CALCIO (por ej., carbonato de calcio). El uso con el calcitriol puede inducir hipercalcemia.
- CORTICOSTEROIDES. Pueden anular los efectos de los análogos de la vitamina D.
- DIGOXINA o VERAPAMILO. Los pacientes que están recibiendo verapamilo o digoxina son sensibles a los efectos de la hipercalcemia; se requiere intensificar los controles.
- FENITOÍNA, BARBITÚRICOS o PRIMIDONA. Pueden inducir el sistema enzimático del hígado y aumentar el metabolismo de los análogos de la vitamina D disminuyendo, de esta manera, su actividad.
- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACIDAS. Pueden causar hipercalcemia cuando se administran junto con análogos de la vitamina D.

Consideraciones de laboratorio

■ COLESTEROL. Los niveles séricos de colesterol pueden presentar falsas elevaciones durante el tratamiento con análogos de la vitamina D cuando se determinan mediante la reacción de Zlatkis-Zak.

Posologías

CANINOS:

Para suprimir el hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica:

- a) La decisión para el uso del calcitriol debe ser tomada con cautela, debido a que la hipercalcemia es una posible complicación importante que si se prolonga puede producir la reducción (reversible o irreversible) de la tasa de filtración glomerular. La hipercalcemia es un efecto colateral poco frecuente (a menos que sea usada con agentes ligadores - quelantes de fósforo que contienen calcio) si el calcitriol es dosificado a 2,5-3,5 ng/kg/día oral (Polzin, Osborne v col., 2005).
- b) 2,5-3,5 ng/kg/día, bucal. Los perros con hiperparatiroidismo refractario pueden necesitar hasta 6 ng/kg/día (Chew, 2003).
- c) 1) Confirmar el diagnóstico de insuficiencia renal crónica (creatinina sérica >2 mg/dl); 2) reducir la hiperfosfatemia a un valor por debajo de 6 mg/dl; 3) si la creatinina sérica está entre 2-3 mg/dl y el fósforo sérico es inferior a 6 mg/dl, comenzar con el calcitriol a 2,5-3,5 ng/kg/día, oral (también es llamada dosis preventiva); si la creatinina sérica es superior a 3 mg/dl y el fósforo sérico es inferior a 6 mg/dl, obtener un nivel basal de parathormona y comenzar el calcitriol a 3,5 ng/kg/día.

Control de la dosis preventiva: evaluar el nivel sérico de calcio en los días 7 y 14 después de comenzar el tratamiento con calcitriol y luego cada 6 meses. La creatinina sérica se debe medir cada 1-3 meses. Si ocurre hipercalcemia, detener la administración de calcitriol durante 1 semana, para determinar si la droga está causando la hipercalcemia o si se debe a otra causa (por ej., calcitriol demasiado bajo)

Control del paciente con elevada hormona paratiroidea: controlar tal como fue descrito en el párrafo anterior pero también evaluar los niveles de parathormona cada 4-6 semanas después de haber comenzado la administración de calcitriol. Si aún está elevada, aumentar la dosis en 1-2 ng/kg/día pero no excederse los 6,6 ng/kg/día, a menos que se controle el calcio ionizado. Si se requiere una dosis más alta (5-7 ng/kg/día) se puede considerar un esquema de dosificación pulsátil. Por lo general, esto es de unos 20 ng/kg dados dos veces por semana, oral, en el momento de irse a dormir con el estómago vacío (Nagode, 2005).

Para el tratamiento subagudo y de mantenimiento crónico de la hipocalcemia:

a) Comenzar con 20-30 ng/kg/día oral, divididos en 2 tomas diarias durante 3-4 días; continuar con 5-15 ng/kg/día divididos en 2 tomas diarias (Chew y Nagode, 2000).

Para la seborrea idiopática primaria (en especial en razas spaniel):

a) 10 ng/kg/día oral. Administrar lo más lejos posible de la comida principal (Kwochka, 1999).

Para suprimir hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal crónica:

- a) 1,65-3,63 ng/kg/día, oral (Polzin, Osborne y col., 2000).
- b) 2,5-3,5 ng/kg/día, oral (Chew, 2003).
- c) Véase "c" en Caninos (Nagode, 2005).

Controles

- Niveles séricos de calcio, fosfato y creatinina; determinaciones antes del tratamiento, en la primera semana y 1 mes después de comenzar el tratamiento; continuar con controles mensuales.
- Calcio en orina, antes y después del tratamiento, según sea necesario.

- Niveles séricos de hormona paratiroidea.
- Eficacia clínica (por ej., mejoramiento del apetito, nivel de actividad, enlentecimiento de la progresión de la enfermedad)

Información al cliente

- Los propietarios deben comunicarse con el veterinario si el animal presenta síntomas de hipercalcemia (poliuria, polidipsia, anorexia) o hipocalcemia (temblores musculares, espasmos, tetania, debilidad, marcha rígida, ataxia, cambios del comportamiento y convulsiones).
- Si se usan las dosis más bajas (<3,5 ng/kg/día), administrarla con la comida de la mañana; si se emplea la dosis superior a 5 ng/kg/día, la administración durante el momento de dormir, con el estómago vacío, reduce las posibilidades de hipercalcemia.

Química/Sinónimos

El calcitriol es un análogo sintético de la vitamina D de uso farmacéutico. Es un compuesto cristalino blanco insoluble en agua.

El calcitriol también puede ser conocido como: calcitrolo, calcitriolum, 1,25-dihidroxicolecalciferol, 1- α ,25-dihidroxiolecalciferol, 1- α ,25-dihidroxivitamina D₃ o 1,25-DHCC, 1,25-dihidroxivitamina D₃, Ro 21-5535, U 49562, Acuode®, Alpha D₃®, Bocatriol®, Calcigex®, Calcitriol KyraMed®, Calcitriol Purissimus®, CalcitriolNefro®, Calcitriolo®, Decostriol®, Dexiven®, Difix®, Hitrol®, Kalcytriol®, Kolkatriol®, Lotravel®, Osteotriol®, Renatriol®, Rexamat®, Rocaltrol®, Roical®, Rolsical®, Silkis®, Sitriol® o Tirocal®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar protegido de la luz en envases herméticos a temperatura ambiente. La preparación inyectable no contiene conservantes y el producto no usado se debe descartar después de abrir la ampolla.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HOMANA

Nota: la mayoría de las dosis son expresadas en nanogramos/kg; para convertir μ g a ng: 1 μ g = 1000 ng; 0,25 μ g = 250 ng, etc. Se suele necesitar una reformulación en una farmacia magistral, para asegurarse una apropiada dosificación.

Calcitriol cápsulas de 0,25 y 0,5 µg; Rocaltrol® (Roche); Calcitriol (Teva); (Rx).

Calcitriol solución oral, 1 µg/ml en frascos con 15 ml; Rocaltrol® (Roche); Calcitriol (Teva); (Rx).

Calcitriol inyectable 1 y 2 µg/ml en ampollas con 1 ml; *Calcijex*® (Abbott); Calcitriol Injection (aaiPharma); (Rx).

CAOLÍN/PECTINA

Kaopectolin

ADSORBENTE Y PROTECTOR GASTROINTESTINAL

Consideraciones al recetar

- Adsorbente para el tratamiento de la diarrea y toxinas gastrointestinales; cuestionable eficacia.
- Contraindicaciones: no se debe contar con este producto para el control de diarreas graves, o para sustituir un adecuado remplazo hidroelectrolítico o supervisión en diarreas graves o crónicas.
- ▶ Efectos adversos: constipación transitoria.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Aunque su eficacia es cuestionable, el caolín/pectina es usado principalmente en medicina veterinaria como un agente antidiarreico oral. También ha sido usado como un agente adsorbente posterior a la ingestión de ciertas toxinas. La administración puede ser dificil debido a los grandes volúmenes que pueden ser necesarios por vía oral.

Farmacología/Acciones

Se piensa que el caolín/pectina posee cualidades adsorbentes y protectoras. Se presume que las bacterias y las toxinas son adsorbidas en el intestino y la acción de cobertura de la suspensión puede proteger la mucosa gastrointestinal inflamada. El componente pectina, al formar ácido galacturónico, disminuye el pH en el lumen intestinal.

Un estudio llevado a cabo con niños con diarrea aguda inespecífica, la fluidez de las heces disminuyó, pero la frecuencia de eliminación, el contenido de agua y el peso permanecieron sin cambios. No se encontraron estudios que documenten la eficacia clínica de esta combinación ni en personas ni en pacientes veterinarios.

Farmacocinética

Ni el caolín ni la pectina se absorben después de la administración oral. Hasta el 90% de la pectina administrada puede ser descompuesta en el intestino.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No hay contraindicaciones absolutas para la terapia con esta combinación, pero el tratamiento de diarreas graves no debe estar basado en este producto. Su uso no sustituye una adecuada terapia de remplazo hidroelectrolítica o supervisión ante diarreas graves o crónicas.

Efectos adversos

A las dosis usuales, el caolín/pectina no tiene efectos adversos. Puede ocurrir constipación pero, en la mayoría de los casos, es transitoria y está asociada con dosis altas. Las dosis altas en pacientes debilitados y en aquellos muy viejos o jóvenes pueden, en ocasiones, causar impacción fecal. En las ratas, ha demostrado aumentar la pérdida de sodio fecal en las diarreas.

En las personas, su uso en pacientes menores de 3 años de edad o durante más de 48 horas sólo está recomendado bajo supervisión directa de un médico.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso de este producto antidiarreico (sólo) adsorbente es seguro

durante la preñez y la lactancia. El agregado de otros ingredientes activos (por ej., un opiáceo) puede alterar esta recomendación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que la sobredosis cause algún efecto importante, pero podría ocurrir una constipación que necesite ser tratada.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben caolín/pectina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DIGOXINA. Existe cierta evidencia de que la combinación caolín/pectina puede impedir la absorción de la digoxina. Separar la administración de estos productos por al menos 2 horas.
- LINCOMICINA. El caolín/pectina puede inhibir la absorción oral de la lincomicina. Si se van a usar ambas drogas, administrar el caolín/pectina 2 horas antes o 3-4 horas después de la lincomicina.

Posologías

CANINOS:

Para la diarrea:

- a) 1-2 ml/kg, oral, cada 4-6 horas (Davis, 1985a).
- b) 1-2 ml/kg, oral, 4 veces por día (Johnson, 1984).
- c) 1-2 ml/kg, oral, cada 2-6 horas (Kirk, 1986).

Para las enterotoxinas secundarias a la ingestión de basura:

- a) 2-5 ml/kg, oral, cada 1-6 horas (Coppock y Mostrom, 1986).
- b) 10-15 gramos de caolín/kg, oral, 4 veces por día (Grauer y Hjelle, 1988a).

FELINOS:

Para la diarrea:

- a) 1-2 ml/kg, oral, cada 4-6 horas (Davis, 1985a).
- b) 1-2 ml/kg, oral, 4 veces por día (Johnson, 1984).
- c) 1-2 ml/kg, oral, cada 2-6 horas (Kirk, 1986).

HURONES:

a) 1-2 ml/kg, oral, 3-4 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Cobayos: 0,2 ml, oral, 3-4 veces por día (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

a) Adultos: 120-300 ml, oral; terneros: 60-90 ml oral; repetir cada 2-4 horas o según esté indicado hasta que mejore el cuadro. Si no hay mejoría en 48 horas se indica agregar otro tratamiento (Información en el prospecto del producto; Kao-Forte® - Vet-A-Mix).

■ EQUINOS:

Para diarrea:

- a) 1,9-3,8 L oral para un caballo de 450 kg, 2 veces por día (Robinson, 1987).
- b) 30 ml por cada 8 kg de peso, oral, 3-4 veces por día (Clark y Becht, 1987).
- c) Potrillos: 90-120 ml, oral, cada 6-8 horas (los autores creen que el subsalicilato de bismuto es superior) (Martens y Scrutchfield, 1982).

PORCINOS:

a) 15-60 ml, oral; repetir cada 2-4 horas, o según sea indicado, hasta que el cuadro mejore. Si no hay mejoría en 48 horas, se indica agregar otro tratamiento (Información en el prospecto del producto; *Kao-Forte*® - Vet-A-Mix).

OVINOS:

a) 90-120 ml, oral, cada 2-3 horas (McConnell y Hughey, 1987).

AVES:

- a) Canarios o periquitos: 1 gota, oral, 2 veces por día; o 1½ gotero colocado en 20 ml de agua de bebida.
 Para los de tamaño medio, 0,5 ml, oral.
 En las aves grandes, 1 ml oral, 1 a 4 veces por día (Stunkard, 1984)
- b) 2 ml/kg, oral, 2 a 4 veces por día (Clubb, 1986).

Controles

- Eficacia clínica.
- Estado hidroelectrolítico en diarreas graves.

Información al cliente

- Agitar bien antes de usar.
- Si la diarrea persiste, o si el animal parece tener languidez o desarrolla fiebre alta, contactar con el veterinario.

Ouímica/Sinónimos

El caolín es un silicato de aluminio hidratado de presentación natural, que es llevado a polvo y refinado para uso farmacéutico. El polvo es blanco claro, inodoro y casi insípido, prácticamente insoluble en agua.

La pectina es un polímero carbohidrato que consiste, principalmente, en ácidos poligalacturónicos parcialmente metoxilados. La pectina es blanco-amarillenta casi inodora con sabor mucilaginoso. Se obtiene a partir de la cara interna de la corteza de cítricos o de la pulpa de manzana. Un gramo de pectina es soluble en 20 ml de agua y forma una solución viscosa coloidal.

En los Estados Unidos, los dos componentes suelen ser usados juntos en una formulación para suspensión oral.

El caolín puede también ser conocido como: bolus alba, E559, Weisserton, Childrens Diarrhoea Mixture®, Entrocalm®, Kao-Pece®, Kao-Pece®, Kao-Pece®, Kao-Pront®, Kaogel®; hay muchos productos comerciales con múltiples ingredientes.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Esta combinación debe ser almacenada en envases herméticos; proteger del congelamiento. Es incompatible cuando se mezcla con álcalis, metales pesados, ácido salicílico, ácido tánico y alcohol fuerte.

Formas posológicas/Estado de aprobación

Hay varios productos con caolín/pectina que pueden ser adquiridos sin prescripción. Varios de ellos están rotulados para uso veterinario; se desconoce su estado de aprobación. Muchos productos que anteriormente contenían caolín (por ej., *Kaopectate®*) ya no lo presentan más y usan atapulgita como adsorbente.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Caolín/pectina: 90 g de caolín/ 2 g de pectina cada 30 ml en envases con 0,95 L y 3,8 L; genérico (Bimeda, Durvet); *Kaolin Pectin Plus*® (AgriPharm), *Kao-Pec*® (AgriLabs), *Kao-Pect*® (Phoenix Pharmaceutical), *Kaopectolin* (Aspen, Butler); (productos de venta libre). Los productos pueden estar aprobados para su uso en caballos, bovinos, perros y gatos.

Caolin/pectina: 90 g de caolín/4 g de pectina por cada 30 ml en envases con 3,8 L. Caolin/pectina en suspensión (Vedco); (producto de venta libre).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Caolín/pectina antidiarréico suspensión: 90 g caolín, 2 g pectina/30 ml en 180 ml, 360 ml, 473 ml y UD 30 ml; *Kaopectolin* (varios); genérico; (producto de venta libre).

CAPTOPRIL

Capoten®

INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

Consideraciones al recetar

- Primer inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) disponible; fue sustituido por el enalapril y otros nuevos inhibidores de la ECA.
- Duración de acción más breve y más efectos adversos que otros inhibidores de la ECA.

Usos/Indicaciones

En la actualidad, el captopril se emplea en medicina veterinaria principalmente como vasodilatador para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y para la hipertensión. Debido a la menor cantidad de efectos adversos, el enalapril y el benazepril han sustituido en gran medida al captopril en medicina veterinaria.

Farmacología/Acciones

El captopril impide la formación de angiotensina II (un vasoconstrictor potente) porque compite con la angiotensina I por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La ECA tiene mayor afinidad por el captopril que por la angiotensina I. La disminución de las concentraciones de angiotensina II se asocia con menor secreción de aldosterona y mayor actividad de la renina plasmática.

Los efectos cardiovasculares del captopril en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva incluyen reducción de la resistencia periférica total, la resistencia vascular pulmonar, la presión arterial media, la presión atrial derecha y la presión de encaje capilar pulmonar; no modifica ni reduce la frecuencia cardíaca pero incrementa el índice cardíaco y el volumen minuto, la descarga sistólica y la tolerancia al ejercicio. Puede incrementar el flujo sanguíneo renal pero produce pocos cambios en el flujo sanguíneo hepático.

Farmacocinética

Una dosis oral de captopril tiene una absorción cercana al 75% en los perros, pero la presencia de alimento en el tubo gastrointestinal reduce la biodisponibilidad en un 30-40%. En esta misma especie, se distribuye en la mayoría de los tejidos (no en el SNC) y se une a proteínas plasmáticas en un 40%. La vida media es de casi 2,8 horas en perros y menos de 2 horas en las personas. El efecto se mantiene sólo 4 horas en perros. Se metaboliza y excreta por vía renal. Más del 95% de una dosis se excreta en la orina, el 45-50% sin cambios y el resto como metabolitos. La vida media puede exhibir prolongación significativa en pacientes con disfunción renal pronunciada.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El captopril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los inhibidores de la ECA. Se debe usar con cautela y bajo supervisión estricta en pacientes con insuficiencia renal; puede ser necesario reducir las dosis.

El captopril también se debe emplear con prudencia en pacientes con hiponatremia o depleción de sodio, insuficiencia coronaria o cerebrovascular, anormalidades hematológicas pree-

xistentes o enfermedad del colágeno (por ej., lupus eritematoso sistémico).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave requieren vigilancia estricta al comienzo del tratamiento.

Efectos adversos

Algunos informes describen el desarrollo de hipotensión, insuficiencia renal, hiperpotasemia, vómitos y diarrea en perros tratados con captopril. Este fármaco causa efectos adversos digestivos en caninos con mayor frecuencia que otros inhibidores de la ECA. Aunque en las personas puede producir erupciones cutáneas (incidencia del 4-7%) y neutropenia/agranulocitosis (rara vez), estos efectos no se comunicaron en perros.

Seguridad en reproducción y lactancia

En apariencia, el captopril atraviesa la placenta. Las dosis elevadas de los inhibidores de la ECA en roedores han causado reducción del peso fetal e incremento en las tasas de mortalidad fetales y maternas; hasta el momento no se describieron efectos teratogénicos, pero su empleo durante la gestación debería ser sólo cuando los potenciales beneficios de la terapia superan los riesgos para la progenie. En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante el primer trimestre de embarazo. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas). Durante el segundo y tercer trimestres, la FDA la incluye dentro de la categoría D. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a esta droga como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estos medicamentos deben ser empleados con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a su amenaza.)

El captopril ingresa a la leche en concentraciones de alrededor de 1% a las encontradas en el plasma materno.

Sobredosificación/Toxicidad agua

La principal preocupación frente a una sobredosis es la hipotensión; se recomienda iniciar el tratamiento de sostén mediante expansión de volumen con solución salina normal para corregir la presión arterial. Los perros que recibieron 0,5 g/kg oral presentaron emesis y disminución de la presión arterial. Las dosis superiores a 6,6 mg/kg/8 horas pueden causar insuficiencia renal en perros.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo captopril, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS. Puede ocurrir la reducción de la absorción oral del captopril si se lo administra junto con antiácidos; se sugiere separar ambas dosificaciones durante un lapso de al menos 2 horas.
- CIMETIDINA. El uso concomitante con captopril ha causado disfunción neurológica en 2 personas.
- DIGOXINA. Los niveles pueden aumentar un 15-30% cuando se agrega captopril; no se recomienda la reducción automática de la dosis pero se debe realizar el control de los niveles séricos de digoxina.

- DIURÉTICOS. La diuresis concomitante con el uso de captopril puede causar hipotensión; ajustar las dosis adecuadamente.
- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINE). Pueden reducir la eficacia clínica del captopril cuando está siendo utilizado como agente antihipertensivo.
- POTASIO O DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (por ej., espironolactona). Se puede desarrollar kiperpotasemia con el uso conjunto de captopril.
- PROBENECIDA. Puede disminuir la excreción renal del captopril y es posible que favorezca los efectos clínicos y tóxicos de la droga.
- VASODILATADORES (por ej.,. prazosin, hidralacina, nitratos). El uso concomitante de vasodilatadores y captopril puede causar hipotensión; ajustar cuidadosamente las dosis.

Consideraciones de laboratorio

- El captopril puede causar resultados falsos positivos de la prueba de acetona en orina (con nitroprusiato de sodio como reactivo).
- Los inhibidores de la ECA pueden confundir la interpretación de las imágenes renales obtenidas con yodohipurato de sodio l¹²²/l¹³⁴ o pententato de tecnecio Tc³⁰ en pacientes con estenosis de la arteria renal, porque causan una reducción reversible en la localización y la excreción de estos agentes en el riñón afectado.

Posologías

Nota: en medicina veterinaria, el captopril fue sustituido por el enalapril y otros nuevos inhibidores de la ECA, que producen menos efectos adversos en perros, tienen acción más prolongada y disponen de aprobación y formas posológicas para uso veterinario.

CANINOS:

- a) 1-2 mg/kg/8 horas, oral (Kittleson, 2000).
- b) 0,5-2 mg/kg/8-12 horas oral (Bonagura y Muir, 1986).

FELINOS:

- a) 1/4-1/2 tableta de 12,5 mg/8-12 horas, oral (Bonagura, 1989).
- b) Para cardiomiopatía dilatada, restrictiva o hipertrófica: 0,55-1,54 mg/kg/8-12 horas, oral (Kittleson, 2000).

Controles

- Síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Niveles séricos de electrólitos, creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo, proteínas en orina.
- Hemograma completo con recuento diferencial, en forma periódica.
- Presión arterial (durante el tratamiento de la hipertensión o ante síntomas de hipotensión).

Información al cliente

Administrar el medicamento con el estómago vacío a menos que el veterinario indique lo contrario. No interrumpir el tratamiento ni reducir las dosis en forma abrupta sin la aprobación del veterinario. Comunicarse con el profesional si el paciente tiene vómitos o diarrea persistentes o profusos, o si empeora su condición general.

Química/Sinónimos

El captopril, un compuesto relacionado con un péptido aislado del veneno de una víbora sudamericana, se encuentra como polvo cristalino de color blanco a blanquecino, con olor ligeramente azufrado. Se disuelve libremente en agua o alcohol. El captopril también es conocido como: captoprilum o SQ-14225; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de captopril se deben almacenar en envases herméticos a temperatura no superior a 30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Captopril (tabletas): 12,5, 25, 50 y 100 mg; Capoten® (PAR); genérico; (Rx).

Captopril e hidroclorotiacida (tabletas): 15 mg de hidroclorotiacida y 25 mg de captopril; 15 mg de hidroclorotiacida y 50 mg de captopril; 25 mg de hidroclorotiacida y 25 mg de captopril; 25 mg de hidroclorotiacida y 50 mg de captopril. Captopril and Hydrochlorothiazide Tablets (Teva); Capozide® 25/25 Tablets, Capozide® 50/25 Tablets, Capozide® 50/15 Tablets (B-M Squibb); (Rx).

CARBENICILINA INDANIL SÓDICA

Geocillin®

PENICILINA ORAL DE ACCIÓN EXTENDIDA

Consideraciones al recetar

- ▶ Carboxipenicilina oral "antipseudomona" de utilidad para el tratamiento de infecciones urinarias o prostatitis bacterianas susceptibles en animales pequeños.
- Sus niveles en sangre son bastante reducidos para tratar infecciones sistémicas.
- Inactiva a los aminoglucósidos in vitro y esto puede tener consecuencias cuando se emplean juntos en el tratamiento de infecciones urinarias.

Usos/Indicaciones

La carbenicilina se ha empleado por vía parenteral en el tratamiento de infecciones sistémicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en animales pequeños, en general combinada con el aminoglucósido apropiado; pero en los Estados Unidos la forma inyectable fue retirada del mercado y la mayoría de los clínicos utiliza ticarcilina o piperacilina en su lugar. La carbenicilina tiene escasa absorción oral y su vida media de eliminación es breve, por lo tanto el tratamiento oral sólo se indica para infecciones urinarias (y posiblemente prostáticas) susceptibles, porque los niveles en suero y en otros tejidos son demasiado reducidos para alcanzar una terapia adecuada frente a otras infecciones sistémicas causadas por *Pseudomonas*.

Farmacología/Acciones

Las α-carboxipenicilinas, también conocidas como penicilinas antipseudomonas, comprenden a la carbenicilina y la ticarcilina.

Estos agentes tienen espectros de actividad similares a las aminopenicilinas (ampicilina, etc.) incluyendo un aumento de la actividad contra muchas cepas de bacterias aeróbicas gramnegativos no cubiertas por las penicilinas naturales ni las resistentes a la penicilinasa, como algunas cepas de *E. coli, Klebsiella y Haemophilus*. Asimismo, son eficaces contra diversos microorganismos gramnegativos de la familia Enterobacteriaceae, incluyendo muchas cepas de *Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter*. Al igual que las penicilinas naturales, pueden ser inactivadas por bacterias productoras de beta-lactamasa (por ej., *Staphylococcus aureus*). Aunque no son tan eficaces como las penicilinas naturales, tienen cierto grado de actividad contra numerosas bacterias anaeróbicas, incluidos a los clostridios.

Farmacocinética

La forma oral (indanil sódica) tiene absorción rápida pero incompleta (véase más arriba); en las personas, sólo se absorbe el 30-40% de una dosis oral. Los niveles máximos los alcanza alrededor de 30 minutos después de la administración oral en personas, pero experimenta hidrólisis rápida transformándose en base.

La carbenicilina oral alcanza niveles séricos demasiado bajos para poder tratar infecciones sistémicas, pero sus concentraciones en la orina son elevadas. El volumen de distribución es de 0,18-0,2 L/kg en perros y gatos y de 0,29-0,4 L/kg en caballos. Se une a proteínas plasmáticas en un 29-60% (en las personas). Se piensa que la carbenicilina atraviesa la placenta y se encuentra en pequeñas cantidades en la leche. Los niveles que alcanza en la leche de vacas con mastitis son del doble de los hallados en la leche normal, pero aun así son demasiado bajos frente a la mayor parte de los microorganismos responsables de esta enfermedad.

La carbenicilina se elimina principalmente por vía renal, mediante secreción tubular y filtración glomerular. La administración simultánea de probenecida puede retrasar la eliminación e incrementar los niveles de carbenicilina en sangre. En las personas, el 2-5% del fármaco sufre hidrólisis que da lugar a compuestos inactivos. La vida media es de 45-75 minutos en perros y gatos y 60-90 minutos en caballos. La depuración es de 1,8 ml/kg/minuto en perros y de 4,6 ml/kg/minuto en caballos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Debido a la posibilidad de reacciones cruzadas, se deben emplear con cautela en pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas).

Efectos adversos

Los efectos adversos de las penicilinas no suelen ser preocupantes y su tasa de presentación es relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden presentarse y se ponen de manifiesto con erupciones, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemias, linfadenopatía o reacción anafiláctica completa. Se estima que hasta el 15% de las personas hipersensibles a las cefalosporinas también lo son a las penicilinas. La incidencia de reacciones cruzadas en pacientes veterinarios es desconocida.

Las penicilinas por vía oral pueden causar efectos digestivos (anorexia, vómitos, diarrea). Como también alteran la flora intestinal, pueden producir diarrea asociada con antibióticos y permitir la proliferación de bacterias resistentes residentes en el colon del animal (superinfecciones).

Las dosis elevadas o el tratamiento muy prolongado se han asociado con neurotoxicidad (por ej., ataxia en perros). Si bien las penicilinas no se consideran hepatotóxicas, se informaron casos con aumento de las enzimas hepáticas. Otros efectos comunicados en perros incluyen taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas atraviesan la placenta y su utilización segura durante la gestación aún no se ha establecido con firmeza, aunque tampoco se documentaron problemas teratogénicos asociados con estos fármacos. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a esta droga como clase A. (Probablemente segura. Si bien los estudios específicos no pudieron probar la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no existen informes de efectos adversos en animales de laboratorio o mujeres.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis orales agudas de carbenicilina no suelen causar problemas significativos más allá de la disfunción gastrointestinal, aunque pueden producir otros efectos (véase Efectos adversos).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo carbenicilina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Estudios in vitro han documentado que las penicilinas pueden tener una actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando son dadas con los aminoglucósidos.
- ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS (por ej., cloranfenicol, eritromicina, tetraciclinas). No suele recomendarse su uso conjunto con las penicilinas, en particular ante infecciones agudas en las que los microorganismos proliferan con rapidez, ya que las penicilinas tienden a rendir mejor sobre las bacterias que están en crecimiento activo.
- PROBENECIDA. Bloquea en forma competitiva la secreción tubular de la mayoría de las penicilinas aumentando, de esta forma, los niveles séricos y la vida media sérica, pero también puede disminuir los niveles en orina.

Consideraciones de laboratorio

■ Como las penicilinas y otros antibióticos beta-lactámicos pueden inactivar a los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal), las concentraciones séricas de aminoglucósidos pueden ser falsamente disminuidas si el paciente también recibe antibióticos beta-lactámicos y el suero se almacena antes del análisis. Se recomienda congelar las muestras de suero cuando sea necesario diferir la técnica y extraer la sangre cuando el antibiótico beta-lactámico se encuentra en niveles mínimos. La importancia de esta interacción cuando se utiliza carbenicilina por vía oral en pacientes con función renal normal está en duda.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones susceptibles en sitios en los que se pueden alcanzar niveles terapéuticos (vejiga/orina, y posiblemente próstata):

 a) Para la infección urinaria: 22-33 mg/kg/8 horas, oral, durante 7-10 días (Greene y Watson, 1998).

FELINOS:

Para las infecciones susceptibles en sitios en los que se pueden alcanzar niveles terapéuticos (vejiga/orina, y posiblemente próstata):

a) Para la infección urinaria: 22-33 mg/kg/8 horas, oral, durante 7-10 días (Greene y Watson, 1998).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 Ratones, ratas: 100 mg/kg/12 horas, oral (Adamcak y Otten, 2000).

M AVES:

Para las infecciones susceptibles en psitácidos:

- a) 100-200 mg/kg/12 horas, oral; 1/3 de tableta en 120 ml de agua de bebida. Moler las tabletas y mezclarlas con afrecho o alimento blando sabroso. Si se agrega al agua de bebida, disimular el sabor amargo agregando *Tang*® o una mezcla de piña colada al agua (McDonald, 1989).
- b) 200 mg/kg, oral, durante 5-10 días. Moler las tabletas y agregar al alimento favorito (por ej., batatas asadas) o mezclar en el afrecho o en la fórmula de crianza artificial (Clubb, 1986).

Controles

■ Puesto que la administración de penicilinas suele asociarse con toxicidad mínima, en general sólo es necesario supervisar la eficacia del tratamiento, a menos que el paciente presente signos de toxicidad. El tratamiento con estos agentes no requiere la determinación rutinaria de los niveles séricos y terapéuticos.

Información al cliente

- Los propietarios deben saber que la carbenicilina se administra con el estómago vacío, a menos que el animal presente efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos).
- Es importante destacar la importancia del cumplimiento con el régimen terapéutico.

Química/Sinónimos

La carbenicilina, una α-carboxipenicilina, ahora sólo está disponible en una forma posológica oral, que es la sal sódica del éster indanil de la carbenicilina. Se encuentra como un polvo blanco a blanquecino de sabor amargo, soluble en agua y en alcohol.

La carbenicilina también puede ser conocida como: carindacilina sódica, indanilcarbenicilina sódica, BRL-2064, carbenicilinum natricum, α -carboxibencilpenicilina sódica, CP-15-639-2, GS-3159, NSC-111071, Carbapen®, Carbecin®, Geocillin®, Geopen®, Myciclid® o Pyopen®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de indanil sódica se deben almacenar en envases herméticos y a menos de 30 °C. El polvo sódico reconstituible para invección se debe almacenar a menos de 30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Carbenicilina indanil sódica, tabletas orales recubiertas: 382 mg (118 mg de éster de indanil sódica); Geocillin® (Roerig); (Rx).

CARBIMAZOL

Neo-Carbimazole®, Carbazole®

ANTITIROIDEO

Nota: este fármaco no está disponible en los Estados Unidos, pero su empleo es de rutina en Europa y otros países en lugar del metimazol.

Consideraciones al recetar

- ▶ Se emplea fuera de los Estados Unidos y Canadá para el tratamiento médico del hipertiroidismo felino.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad al carbimazol.
- ▶ Cautela: antecedentes o presencia de anormalidades hematológicas, hepatopatía o enfermedad autoinmune.
- ▶ Efectos adversos: la mayoría se presentan durante los primeros 3 meses de tratamiento: vómitos, anorexia y depresión son los más frecuentes. Puede causar eosinofilia, leucopenia y linfocitosis, en general transitorias. Otros efectos raros pero preocupantes incluyen: excoriaciones autoinfligidas, sangrado, hepatopatía, trombocitopenia, agranulocitosis, prueba de antiglobulina directa positiva y miastenia gravis adquirida.
- Los gatitos deben consumir un sustituto lácteo si la madre está recibiendo carbimazol.
- A diferencia del metimazol, no tiene sabor amargo.
- Podría ser eficaz cuando se lo utiliza por vía transdérmica en gatos.

Usos/Indicaciones

La mayoría de los clínicos considera que el carbimazol (una prodroga del metimazol) y el metimazol son los agentes de elección para el tratamiento médico del hipertiroidismo felino. El propiltiouracilo ha causado una incidencia mucho más elevada de efectos adversos que el metimazol.

El metimazol y, por lo tanto, el carbimazol, pueden ser de provecho en la profilaxis de la nefrotoxicidad inducida por cisplatino en perros.

Farmacología/Acciones

El carbimazol sufre conversión casi completa a metimazol in vivo. El metimazol interfiere con la incorporación de yodo en los residuos tirosilados de la tiroglobulina y, de esta manera, inhibe la síntesis de hormonas tiroideas. También inhibe el acoplamiento de residuos de tirosilo yodados para formar yodotironina. El metimazol no produce ningún efecto sobre la liberación o actividad de las hormonas tiroideas ya formadas o circulantes.

Farmacocinética

El carbimazol tiene absorción gastrointestinal rápida y se convierte casi por completo en metimazol. Debido a diferencias en el peso molar, para alcanzar niveles séricos equivalentes la dosis de carbimazol debe duplicar casi aquella del metimazol. El metimazol tiene un volumen de distribución variable en gatos (0,12-0,84 L/kg). Al parecer, se concentra en el tejido tiroideo y sus efectos biológicos persisten cuando los niveles en sangre ya no son detectables. Después de la administración oral, la vida media de eliminación plasmática es de 2,3-10,2 horas. En general, hay una demora de 1-3 semanas entre el inicio de la terapia y la disminución significativa de los niveles séricos de T₄. El carbimazol se puede usar por vía transdérmica en los felinos.

El metimazol tiene vida media sérica de 8-9 horas en perros.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El carbimazol está contraindicado en pacientes hipersensibles a este fármaco o al metimazol. Se debe usar con gran cautela en pacientes con anormalidades hematológicas, hepatopatía o enfermedad autoinmune, previas o en curso.

Efectos adversos

El carbimazol causa efectos adversos con menor frecuencia que el metimazol. Sin embargo, esta diferencia es cuestionable. La mayor parte de los efectos adversos asociados con ambos agentes en gatos tiene lugar dentro de los primeros 3 meses de tratamiento y los más comunes son vómitos, anorexia y depresión. Los efectos gastrointestinales podrían relacionarse con el sabor amargo del fármaco y suelen ser transitorios. Alrededor del 15% de los gatos tratados presenta eosinofilia, leucopenia y linfocitosis durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Estos efectos hematológicos también suelen ser transitorios y no requieren interrumpir el tratamiento. Otras reacciones importantes pero poco frecuentes incluyen excoriaciones autoinducidas (2,3%), sangrado (2,3%), hepatopatía (1,5%), trombocitopenia (2,7%), agranulocitosis (1,5%) y prueba de antiglobulina directa positiva (1,9%). Esos efectos por lo general requieren interrumpir la medicación e iniciar el tratamiento adyuvante. Hasta el 50% de los gatos en tratamiento a largo plazo con metimazol (>6 meses) desarrollan una prueba de anticuerpos antinucleares (AAN) positiva, lo que requiere reducción de la dosis. En raras oportunidades, el desarrollo de miastenia gravis adquirida en gatos demanda el cese de la terapia o administrar glucocorticoides concomitantes.

El metimazol en niveles séricos elevados puede atravesar la placenta e inducir hipotiroidismo en gatitos recién nacidos de madres que están recibiendo la droga. Alcanza niveles más elevados que los plasmáticos en la leche humana. Después de haber ingerido calostro, los gatitos se deben alimentar con un sustituto lácteo mientras la madre recibe metimazol.

Seguridad en reproducción y lactancia

El carbimazol, al igual que el metimazol (el carbimazol se convierte en metimazol), se ha relacionado con efectos teratogénicos en las personas (defectos del cuero cabelludo). También puede afectar el desarrollo o funcionamiento tiroideo fetal. En las personas, la FDA categoriza a la droga como clase **D** para empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

Dado que el metimazol puede ingresar en la leche y tener efectos perjudiciales en la progenie, emplear sustitutos lácteos cuando se prescriben carbimazol o metimazol en madres lactantes.

Sobredosificación

La intoxicación aguda asociada con sobredosificación produce los efectos mencionados en la sección Efectos adversos. La agranulocitosis, la hepatopatía y la trombocitopenia son las reacciones más importantes. El tratamiento consiste en aplicar los protocolos

convencionales para manejar una ingestión oral (evacuación gástrica si no está contraindicada, carbón, etc.) e iniciar el tratamiento sintomático y de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo carbimazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BUPROPIÓN. Tiene la posibilidad de aumentar el riesgo de hepatotoxicidad; es necesario incrementar los controles.
- DIGOXINA. El carbimazol puede disminuir la eficacia de la digoxina.
- WARFARINA. Tiene la posibilidad de disminuir la eficacia anticoagulante si se agrega carbimazol.

Posologías

Véase también Metimazol. En general, las dosis de carbimazol deben ser del doble de las de metimazol.

FELINOS:

Para el hipertiroidismo:

- a) 10-15 mg/día (dosis total)/gato, en dosis divididas, durante 1-3 semanas produce un estado eutiroideo en la mayoría de los pacientes. Después realizar ajustes hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. La mayoría de los gatos necesita tomar el medicamento al menos 1 vez por día (Debuf, 1991).
- b) Comenzar con 5 mg (dosis total) cada 8 horas durante 2-3 semanas y después ajustar la dosis. Puede ser necesario incrementarla en alrededor del 10% de los gatos (comprobar si el propietario cumplió con el régimen anterior). La mayoría de los gatos requiere 5 mg cada 12 horas, oral, para mantener el estado eutiroideo (Peterson, 2000).

Controles

Durante los primeros 3 meses de tratamiento (determinaciones basales y cada 2-3 semanas):

- Hemograma completo, con recuento de plaquetas.
- T sérica.
- Si los signos clínicos lo requieren: pruebas de función hepática, AAN.

Después de la estabilización (al menos 3 meses de tratamiento):

- T₄ sérica cada 3-6 meses.
- Otros estudios diagnósticos de acuerdo con los efectos adversos.

Información al cliente

- Es preciso informar al propietario que este fármaco reduce los niveles excesivos de hormonas tiroideas, pero no cura la enfermedad.
- El cumplimiento con el régimen posológico es indispensable para que el tratamiento sea eficaz.

Química/Sinónimos

El carbimazol, una droga antitiroidea tioimidazólica, se presenta como un polvo de color blanco a blanco crema con olor característico. Es ligeramente soluble en agua y soluble en alcohol.

El carbimazol también puede ser conocido como: carbimazolum, Basolest®, Camazol®, Carbimazole®, Carbazole®, Carbistad®, Cazole®, Neo Tomizol®, Neo-Mercazole®, Neo-Thyreostat®, Thyrostat®, Tyrazol® o Neo-morphazole®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el prospecto indique lo contrario, las tabletas de carbimazol se deben almacenar a temperatura ambiente en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

No hay productos aprobados en los Estados Unidos; en otros países se encuentra disponible como:

Carbimazol (tabletas): 5 y 20 mg. Los nombres comerciales son Neo-Carbimazole®, Carbazole®, Neo Mercazole®, etc.

CARBÓN, ACTIVADO

Toxiban®

ADSORBENTE ORAL

Consideraciones al recetar

- Adsorbente gastrointestinal para administración oral utilizado para toxinas/sobredosis de drogas.
- ▶ Sin eficacia para ácidos minerales/álcalis.
- La administración demasiado rápida puede inducir emesis/aspiración.
- ▶ En perros pequeños y gatos, controlar por hipernatremia.
- Manipular con cautela porque el carbón colorea la ropa con facilidad; el polvo seco "flota".

Usos/Indicaciones

El carbón activado se administra por vía oral para adsorber ciertos medicamentos o toxinas a los efectos de prevenir o reducir su absorción sistémica.

Farmacologia/Acciones

El carbón activado tiene una gran superficie y adsorbe muchas sustancias químicas y drogas vía ion-ion, unión con hidrógeno, fuerzas dipolares y de Van der Walle en el canal gastrointestinal anterior, previniendo o reduciendo su absorción. La eficacia de la adsorción aumenta con el tamaño molecular de la toxina y la mala hidrosolubilidad, en comparación con los compuestos orgánicos hidrosolubles polares y pequeños.

Si bien el carbón activado también adsorbe diversos nutrientes y enzimas desde el intestino, cuando se usa para intoxicación aguda esto no suele tener importancia clínica. El carbón activado no es efectivo en la adsorción del cianuro, pero esto ha sido cuestionado en un estudio reciente. Tampoco es muy efectivo en la adsorción de alcoholes, sulfato ferroso, litio, álcalis cáusticos, nitratos, cloruro/clorato de sodio, destilados de petróleo o ácidos minerales.

Farmacocinética

El carbón activado no es absorbido ni metabolizado en el intestino.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El carbón no debe ser empleado para ácidos minerales o álcalis cáusticos por carecer de eficacia. Aunque no está contraindicado para etanol, metanol o sales de hierro, el carbón activado no es muy efectivo en la adsorción de estos productos y puede obstaculizar lesiones gastrointestinales durante la endoscopia.

Efectos adversos

La administración muy rápida del carbón puede inducir emesis. Si ocurre aspiración después de la administración de carbón activado, puede producirse una neumonía. El carbón puede ocasionar constipación o diarrea, y la materia fecal será negra. Los productos que contienen sorbitol pueden ablandar las heces y causar vómitos.

Hay informes sobre el desarrollo de hipernatremia en perros pequeños y en gatos después de la administración de carbón activado (con o sin sorbitol); se presume que esto se debe a un efecto osmótico que atrae agua hacia la luz del tracto gastrointestinal. Para aliviar el cuadro se pueden administrar líquidos pobres en sodio (por ej., dextrosa al 5% en agua, solución salina al 0,45% en dextrosa al 2,5% en agua) junto con enemas con agua tibia.

El carbón ensucia con facilidad y el polvo seco tiende a "flotar" cubriendo áreas extensas.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Podría causar alteraciones electrolíticas; véase Efectos adversos, para más información

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo carbón activado, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS AGENTES TERAPÉUTICOS ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL. Separar la administración de cualquier otro medicamento de la del carbón activado por un lapso de al menos 3 horas.
- PRODUCTOS LÁCTEOS. Pueden reducir la capacidad de adsorción del carbón activado.
- VASELINA. Puede reducir la capacidad de adsorción del carbón
- POLIETILENGLICOL, SOLUCIONES ELECTROLÍTICAS (por ej., Go-Lytely®). Pueden reducir la capacidad adsortiva del carbón activado.

Posologías

■ CANINOS/FELINOS:

Como adsorbente gastrointestinal:

a) 10 ml de suspensión al 20% (1 g de carbón activado en 5 ml de agua) por cada kg de peso corporal, mediante tubo estomacal (Carson y Osweiler, 2003).

Para envenenamiento agudo:

- a) Después de la descontaminación del tracto gastrointestinal, administrar carbón activado 1-4 g/kg, oral. La colocación de una sonda nasogástrica puede facilitar la administración y reducir la incidencia de aspiración en el animal sedado/ irritable, en particular cuando se desea repetir la administración; repetir cada 4-6 horas para las toxinas que presentan recirculación a través del esqueleto capilar intestinal (Rudloff, 2006b).
- b) 1-4 g/kg en 50-200 ml de agua. Concurrente o dentro de los 30 minutos de la dosis de carbón activado, administrar un catártico osmótico. Las dosis repetidas de carbón activado también pueden ligar drogas con recirculación enterohepática (Beasley y Dorman, 1990).
- c) Administrar en una pileta u otra área de fácil higiene. Administrar carbón activado 1-5 g/kg bucal (mediante tubo estomacal utilizando embudo o jeringa grande) diluido en agua en concentración de 1 g de carbón/5-10 ml de agua.

Seguir en 30 minutos con catártico oral (sulfato de sodio) (Bailey, 1989).

RUMIANTES:

 a) 1-3 g/kg oral (1 g de carbón en 3-5 ml de agua) mediante una sonda gástrica; en forma concurrente suministrar un catártico salino. Puede repetirse en 8-12 horas (Bailey, 1986b).

EQUINOS:

a) Potrillos: 250 g (mínimo). Caballos adultos: hasta 750 g. Preparar una suspensión mezclando con un máximo de 4 L (dependiendo del tamaño del animal) de agua calentada y administrar mediante sonda gástrica. Dejar en el estómago durante 20-30 minutos y luego suministrar un laxante para acelerar la remoción de los productos tóxicos (Oehme, 1987b).

Controles

- La supervisión de la eficacia del carbón depende, por lo regular, de la toxina/droga para la cual se utiliza y podría incluir el nivel sérico de éstas, signos clínicos, etc.
- Nivel sérico de sodio, en particular si el paciente desarrolla signos neurológicos asociados con hipernatremia (temblores musculares, ataxia, convulsiones).

Información al cliente

- Este agente debería ser utilizado, por lo general, bajo supervisión profesional; si se emplea en pacientes ambulatorios, éstos deben ser observados cada 4 horas (como mínimo) después de la administración, en busca de signos asociados con hipernatremia (debilidad, vacilación, temblores musculares, convulsiones). Si esto ocurre, los pacientes deben ser vistos de inmediato por un veterinario.
- El carbón puede manchar la ropa.

Química/Sinónimos

El carbón activado se presenta como un polvo inodoro, insípido, negro, fino que es insoluble en agua o alcohol. Los productos disponibles en el comercio pueden diferir en sus propiedades adsortivas, pero 1 g debe adsorber 100 mg de sulfato de estricnina en 50 ml de agua para satisfacer los estándares USP.

El carbón activado también puede ser conocido como: carbón activo, carbo activatus, carbón adsorbente, carbón descolorizante o carbón medicinal. Hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad

El carbón activado se conserva en recipientes de vidrio o metal bien cerrados o en el frasco de fábrica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Carbón activado al 47,5%, caolín al 10% en gránulos (sueltos y miscibles) en frascos con 500 g, y cubos con 5 kg. *Toxiban® Granules* (Vet-A-Mix); (producto de venta libre). Aprobado para ser empleado en animales pequeños y grandes.

Carbón activado al 10,4%, caolín al 6,25% (suspensión) en botellas con 240 ml. *Toxiban® Suspension* (Vet-A-Mix); (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en animales pequeños y grandes.

Carbón activado al 10%, caolín al 6,25%, sorbitol al 10% (suspensión) en botellas con 240 ml. *Toxiban® Suspension with Sorbitol* (Vet-A-Mix); (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en animales pequeños.

Carbón activado al 10%, atapulgita al 20%, cloruro de sodio en 35 mg/ml, cloruro de potasio en 35 mg/ml (gel/pasta) en 80 y 300 ml; D-Tox-Besc® (AgriPharm); Activated Charcoal Gel with Electrolytes® & DVM Formula® (Bomac Plus Vet); Activated Charcoal Paste® (First Priority); (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en animales pequeños y grandes.

Carbón activado Hardwood y atapulgita termoactivada (concentraciones no declaradas) en suspensión de gel acuoso. En botella con 237 ml, tubo con 60 ml y tubo con 300 ml con jeringa. *UAA*® (*Universal Animal Antidote*) *Gel*® (Vedco); (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en caninos, felinos y en rumiantes con sobrecarga de granos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Carbón activado en polvo 15, 30, 40, 120 y 240 g y UD 30 g (el carbón activado también está disponible en polvo a granel); genérico; (producto de venta libre).

Carbón activado (líquido/suspensión con sorbitol); 15 y 30 g en frascos con 150 ml y 50 g en frascos con 240 ml; *CharcoAid*® (Requa); 25 g en 120 ml y 50 g en 240 ml; *Actidose*® with Sorbitol (Paddock); (producto de venta libre).

Carbón activado (líquido/suspensión sin sorbitol): 15 y 50 g en frascos con 120 y 240 ml, *CharcoAid® 2000* (Requa); (producto de venta libre); 208 mg/ml - 12,5 g en 60 ml, y 25 g en 120 ml; 12,5 g en 60 ml, 15 g en 75 ml, 25 g en 120 ml, 30 g en 120 ml, 50 g en 240 ml; *Actidose-Aqua®* (Paddock); genéricos;(producto de venta libre).

Carbón activado (en gránulos) 15 g en frascos con 120 ml; CharcoAid® 2000 (Requa); (producto de venta libre).

CARBOPLATINO

Paraplatin®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Agente antineoplásico que contiene platino, usado en el tratamiento de diversos carcinomas y sarcomas.
- ▶ Se puede usar en gatos, a diferencia del cisplatino.
- Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a esta droga o a otros agentes con platino; grave mielosupresión.
- Administrar con cautela en pacientes con enfermedad renal/hepática, deterioro auditivo, infección activa.
- Efectos adversos principales: gastrointestinales, mielosupresión. Nadir (neutrófilos/plaquetas) en perros a los 14 días, aproximadamente; en gatos (neutrófilos) hacia los 17-21 días.
- ▶ Fetotóxico.
- **▶** Administración IV.
- ▶ Puede causar efectos adversos en las vacunaciones (seguridad/eficacia).

Usos/Indicaciones

Al igual que el cisplatino, el carboplatino puede ser eficaz en una variedad de enfermedades neoplásicas veterinarias como carcinomas de células escamosas, carcinomas de ovario, carcinomas mediastínicos, adenocarcinomas pleurales, carcinomas nasales y adenocarcinomas tiroideos. La indicación principal actual del carboplatino en animales pequeños es el tratamiento adyuvante (posamputación) de los sarcomas osteogénicos. Hasta ahora la experiencia con carboplatino en el tratamiento del carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria fue desalentadora. Sin embargo, parece ser más eficaz que el cisplatino frente a los melanomas.

A diferencia del cisplatino, el carboplatino es relativamente seguro en gatos.

El carboplatino puede ser considerado para uso intralesional en condiciones tales como sarcoide equino o en el tratamiento del adenocarcinoma en aves.

Hasta ahora no se ha decidido si el carboplatino es más eficaz que el cisplatino frente a ciertas neoplasias, pero parece producir menos efectos adversos (menor nefrotoxicidad y menos vómitos) en perros que el cisplatino.

Farmacología/Acciones

El mecanismo exacto de acción del carboplatino no se comprende por completo. El carboplatino y el cisplatino tienen propiedades análogas a los agentes alquilantes bifuncionales, produciendo enlaces cruzados entre las cadenas y dentro de la misma cadena de ADN, lo cual inhibe la replicación del ADN, la transcripción del ARN y la síntesis de proteínas. La acción del carboplatino no es específica del ciclo celular.

Farmacocinética

El carboplatino administrado por vía IV tiene buena distribución corporal; las concentraciones más elevadas se encuentran en hígado, riñones, piel y tejido tumoral. Las vías metabólicas y de eliminación del carboplatino son complejas y la descripción de este aspecto de la farmacocinética escapa al alcance de este volumen. Sólo mencionaremos que la droga madre se degrada en platino y compuestos que forman complejos con platino, los cuales son eliminados en especial por vía renal. En los perros, casi la mitad de la dosis se excreta en la orina a las 24 horas y alrededor del 70% del platino administrado es secretado en la orina después de 72 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El carboplatino está contraindicado en pacientes hipersensibles a él o a otros compuestos que contienen platino y en aquellos con depresión marcada de la médula ósea. Los pacientes con mielosupresión grave inducida por carboplatino deben recuperar sus recuentos de neutrófilos antes de recibir otra dosis.

Se recomienda cautela en pacientes con enfermedad renal o hepática preexistente, deterioro auditivo o infección activa.

Los pacientes con disfunción renal pueden requerir ajustes de la dosis. Un ajuste de dosis sugerido (Kitchell, 2002) para gatos, perros pequeños y animales con hipofunción renal consiste en: dosificar a los gatos con 180-240 mg/m² dependiendo del tamaño y salud global del enfermo. En los perros, por lo usual se emplean 300 mg/m², pero es mejor así: <4,5 kg: 200 mg/m²; 4,5-9 kg: 250 mg/m²; >9 kg: 300 mg/m². Los perros con valores séricos de creatinina de 2,5-3 mg/dl se dosifican con 200 mg/m² y para un rango de 2-2,5 mg/dl se utilizan 250mg/m². Los perros con una creatinina >3 mg/dl no deben recibir carboplatino.

No administrar por vías IM o SC.

Efectos adversos

Los efectos adversos documentados en perros comprenden anorexia, vómitos y mielosupresión, que se pone de manifiesto en especial por trombocitopenia y/o neutropenia. El nadir del recuento

de neutrófilos/plaquetas en perros tiene lugar a los 14 días de iniciado el tratamiento, con recuperación a los 21 días. En los gatos, la trombocitopenia es poco frecuente, pero el nadir del recuento de neutrófilos tiene lugar hacia los 21 días de iniciado el tratamiento y se recupera a los 28 días.

El carboplatino ha causado hepatotoxicidad (hiperbilirrubinemia e hiperactividad enzimática) en alrededor del 15% de los pacientes humanos tratados. Otros efectos adversos posibles comprenden: nefrotoxicidad, neuropatías y ototoxicidad. Estos efectos son mucho menos frecuentes que con el cisplatino. Los pacientes humanos tratados con compuestos que contienen platino (por ej., cisplatino) rara vez han desarrollado reacciones anafilactoides. Un pequeño porcentaje presentó hiperuricemia después del tratamiento.

Seguridad en reproducción y lactancia

El carboplatino ha causado toxicidad fetal y embrionaria en ratas y es preciso considerar los riesgos de administrarlo durante la gestación frente a los posibles beneficios. En las personas, la FDA categoriza a la droga como clase D para empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

Se ignora si el carboplatino ingresa a la leche. En medicina humana, se recomienda interrumpir la lactancia si la madre está recibiendo este fármaco.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La información disponible es limitada. Es esperable que una sobredosis de carboplatino tenga consecuencias graves asociadas con sus efectos mielotóxicos y hepatotóxicos. Supervisar al paciente para detectar signos de neurotoxidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y ototoxicidad.

El tratamiento de las sobredosis es de sostén; no se dispone de ningún antídoto específico. La plasmaféresis o hemodiálisis podrían contribuir a eliminar la droga.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo carboplatino, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Es posible que aumente el riesgo de nefrotoxicidad o de ototoxicidad.
- CISPLATINO. Las personas que recibieron previamente cisplatino tienen un mayor riesgo de desarrollar neurotoxicidad u ototoxicidad después de recibir carboplatino.
- DROGAS MIELOSUPRESORAS. Los efectos leucopénicos y trombocitopénicos secundarios al carboplatino pueden ser resaltados por otros medicamentos mielosupresores.
- RADIOTERAPIA. Hay posibilidad de aumento de la toxicidad hematológica.
- VACUNAS. Las vacunas a virus vivo o muerto administradas después de un tratamiento con carboplatino pueden no ser tan efectivas en su respuesta inmune como deberían serlo, ya que esta última puede ser modificada por el carboplatino; esta droga también puede potenciar la replicación de las vacunas a virus vivo y aumentar los efectos adversos asociados con éstas.

Posologias

Nota: no confundir las dosis de cisplatino con las de carboplatino; las del cisplatino son mucho más bajas.

Para hallar más información, véanse los protocolos presentes en el Apéndice u otros de numerosas referencias tales como: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th Ed. (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd Edition. (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th Edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd Ed. (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Como tratamiento adyuvante del sarcoma osteogénico:

- a) 300 mg/m² IV cada 21 días (Bergman, MacEwen y col., 1996).
- b) 300 mg/m² IV (administrado en dextrosa al 5% en agua, en un lapso de 15 minutos); en general, se lo administra dentro de los 7 días de la amputación. El resto de las aplicaciones se administran cada 21 días hasta completar un total de 4 aplicaciones (Johnston, 1997).

Como tratamiento adyuvante del sarcoma osteogénico, melanomas o diversos carcinomas:

a) En perros de talla grande: 350 mg/m² IV (diluido en dextrosa) cada 3 semanas; en perros de talla pequeña: 300 mg/m² IV (diluido en dextrosa) cada 3 semanas (London y Frimberger, 1997).

FELINOS:

Como tratamiento adyuvante del sarcoma osteogénico, melanomas o diversos carcinomas:

- a) 210 mg/m² IV (diluidos en dextrosa) cada 3 semanas (London y Frimberger, 1997).
- b) 180-260 mg/m² IV cada 21 días (Kitchell y Dhaliwal, 2000). Para carcinoma de células escamosas del plano nasal (administración intratumoral):
- a) 100 mg/m² en inyección intratumoral (Kitchell y Dhaliwal, 2000).
- b) 1,5 mg (en aceite de sésamo purificado)/cm³ de tejido (incluyendo tumor macroscópico y margen de tejido sano) en inyección intratumoral 1 vez por semana durante 4 semanas (Donecker, Sams y col., 1986).

AVES:

Para el tratamiento del adenocarcinoma:

a) 5 mg/kg IV en un lapso de 3 minutos, cada 14-21 días (Tully, 2006).

Controles

- Hemograma completo.
- Electrólitos séricos, ácido úrico.
- Pruebas basales de función renal y hepática.

Información al cliente

- Los propietarios deben comprender el riesgo de toxicidad de este agente y es lo ideal que firmen una autorización antes de iniciar el tratamiento, dando consentimiento de su uso.
- Como el carboplatino (y todos los metabolitos que contienen platino) se excreta sobre todo en la orina durante varios días después del tratamiento, las personas deben evitar el contacto directo con la orina del paciente.

Ouímica/Sinónimos

El carboplatino, como el cisplatino, es un agente antineoplásico que contiene platino. Se presenta como polvo cristalino, blanco a blanquecino con solubilidad de 14 mg/ml en agua e insoluble en alcohol. El polvo para inyección disponible en el comercio contiene partes iguales de manitol y carboplatino. Después de la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución resultante de 10 mg/ml de carboplatino tiene un pH de 5-7 y una osmolalidad de 94 mOsm/kg.

El carboplatino también es conocido como: cis-diamino-1,1-ciclobutanodicarboxilato-platino, carboplatinum, CBDCA, JM-8 o NSC-241240; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para inyección se debe almacenar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Después de la reconstitución, las soluciones de 10 mg/ml se mantienen estables durante un período mínimo de 8 horas. Algunas fuentes destacan que la solución se mantiene estable durante un período máximo de 24 horas y se puede refrigerar, pero como no contiene conservantes, el fabricante recomienda descartar las porciones no usadas después de 8 horas. Las recomendaciones previas de no utilizar soluciones que contienen cloruro de sodio para diluir el carboplatino ya no son válidas, porque sólo una pequeña cantidad de carboplatino se convierte en cisplatino en estas soluciones.

Como el aluminio puede desplazar al platino del carboplatino, la solución no se debe preparar, almacenar o administrar cuando algún componente de aluminio pueda entrar en contacto con ella. Si el carboplatino contacta con aluminio se forma un precipitado negro y el producto no debe ser empleado.

Las instrucciones para la reconstitución de un frasco con 50 mg son: agregar 5 ml de agua estéril para inyección, solución salina normal para inyección o dextrosa al 5% en agua, lo que dará una solución con una concentración de 10 mg/ml. Se lo puede administrar directamente (en un lapso de 15 minutos) o ante una mayor dilución. Controlar bajo visualización directa después de la reconstitución/dilución en busca de coloración o de la formación de partículas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Carboplatino (polvo para reconstitución y posterior inyección IV): frascos con 50, 150 y 450 mg (contienen manitol); *Paraplatin*® (Bristol-Myers Squibb Oncology); genéricos; (Rx).

CARNITINA LEVOCARNITINA L-CARNITINA

Carnitor®

NUTRIENTE

Consideraciones al recetar

- Nutriente requerido para la utilización normal de grasas y el metabolismo energético.
- ▶ Puede ser de utilidad en algunas cardiomiopatías (también la inducida por doxorrubicina) en perros.
- ▶ Emplear sólo las formas L (levo).
- ▶ Administrar de preferencia con las comidas.

Usos/Indicaciones

La levocarnitina puede ser beneficiosa como tratamiento adyuvante de la cardiomiopatía dilatada canina. Hasta el 90% de los perros con esta enfermedad tienen deficiencia de carnitina. La levocarnitina también confiere protección contra la cardiomiopatía inducida por doxorrubicina y reduce el riesgo de infarto de miocardio. Se emplea en la terapia adyuvante de la intoxicación con ácido valproico.

La levocarnitina se ha recomendado para el tratamiento adyuvante de la lipidosis hepática felina, porque promueve el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, esta indicación es tema de debate.

Farmacología/Acciones

La levocarnitina es necesaria para la utilización normal de las grasas y el metabolismo energético de los mamíferos. Facilita la entrada de ácidos grasos de cadena larga en las mitocondrias celulares, donde puede ser usada durante los procesos de oxidación y producción de energía.

La deficiencia crónica pronunciada suele deberse a un defecto genético innato que afecta la utilización de levocarnitina y no se debe a insuficiencia en la dieta. La deficiencia de levocarnitina puede causar hipoglucemia, miastenia progresiva, hepatomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia, coma hepático, alteraciones neurológicas, encefalopatía, hipotonía y letargo.

Farmacocinética

En las personas, la levocarnitina se absorbe en el tubo gastrointestinal y alcanza una biodisponibilidad del 15%, aproximadamente, aunque tiene absorción intestinal rápida mediante mecanismos pasivos y activos. Los niveles más elevados se encuentran en el músculo esquelético. La levocarnitina ingresa en la leche. La levocarnitina exógena es eliminada en orina y heces. Los niveles plasmáticos pueden estar incrementados en pacientes con insuficiencia renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La levocarnitina también se conoce como vitamina B_T. Los productos rotulados de esta manera pueden contener las formas racémicas D y L. Usar sólo las formas L, porque las D pueden inhibir en forma competitiva la captación de la forma L con la resultante deficiencia.

Efectos adversos

Los efectos adversos son mínimos. La disfunción gastrointestinal es el más probable y en general se asocia con dosis elevadas. Estos efectos suelen ser leves y se limitan a deposiciones blandas o diarrea; también puede causar náuseas y vómitos. Los personas que están recibiendo este producto informaron percibir mayor olor corporal.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los estudios realizados en ratas y conejos no hallaron efectos teratogénicos y aunque no se ha documentado su inocuidad durante la gestación, en general se considera que puede administrarse durante este período. En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La levocarnitina es un fármaco relativamente seguro. Las sobredosis menores sólo requieren supervisión del paciente; para las masivas se debe considerar la evacuación intestinal. Consultar con un centro de toxicología para hallar más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo levocarnitina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ÁCIDO VALPROICO. Los pacientes que reciben ácido valproico pueden requerir dosis más altas de levocarnitina.

Posologías

CANINOS:

Para la deficiencia de carnitina miocárdica asociada con cardiomiopatía dilatada:

- a) Como una prueba para el tratamiento de la cardiomiopatía dilatada canina: para un perro grande o gigante: 2 g (1 cucharada de té de polvo puro) cada 8-12 horas oral.
 - Para el tratamiento adyuvante (con farmacoterapia tradicional) de la cardiomiopatía dilatada en el Cocker spaniel americano: 1 g (1/2 cucharada de té) cada 8-12 horas oral, con taurina (Keene, 2002).
- b) Para el Boxer con insuficiencia miocárdica grave: 2-3 g de carnitina oral cada 12 horas durante 2-4 meses para determinar si hay respuesta (Kittleson, 2006a).
- c) Para el tratamiento adjuvante en el Cocker spaniel americano con cardiomiopatía dilatada: 1 g de carnitiva cada 12 horas con 500 mg de taurina cada 12 horas oral (Kittleson, 2006a).

FELINOS:

- a) Como terapia adyuvante en gatos con lipidosis hepática grave: 250 mg oral, 1 vez por día (usar *Carnitor*®); también suplementar con taurina (250 mg 1-2 veces por día), vitamina E (10 UI/kg/día), vitaminas hidrosolubles y determinar el estado de la vitamina B₁₂ (tratar mientras se esperan los resultados con 1 mg/gato SC). Véase también Acetilcisteína) (Center 2006c).
- b) Para la suplementación en gatos con enfermedad hepática: 250-500 mg/día (Zoran, 2006b).

Controles

- Eficacia.
- En medicina humana se recomienda la determinación periódica del panel químico sérico, pero no se ha establecido si esto es necesario en medicina veterinaria.

Información al cliente

- Administrar con las comidas cuando sea posible, para reducir la probabilidad de efectos adversos digestivos.
- La mayoría de los perros con cardiomiopatía dilatada que responden al tratamiento con carnitina requieren otros medicamentos para controlar los signos clínicos.

Química/Sinónimos

La levocarnitina (isómero L de la carnitina) es un derivado de aminoácidos, sintetizado in vivo a partir de la metionina y la lisina. Es necesaria para el metabolismo energético y tiene peso molecular de 161. La carnitina también es conocida como: vitamina B(T), L-carnitina o levocarnitinum; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas, tabletas y polvo de levocarnitina se deben almacenar en envases bien cerrados a temperatura ambiente. La solución oral se debe mantener en recipientes herméticos a temperatura ambiente. La solución inyectable se debe conservar en el envase original a temperatura ambiente. Después de abrir el envase, descartar el remanente no usado porque la solución inyectable no contiene conservantes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Levocarnitina (tabletas): 330 y 500 mg; Carnitor® (Sigma-Tau); L-Carnitine (Freeda Vitamins); Levocarnitine (Rising); (Rx y producto de venta libre).

Levocarnitina o L-carnitina (cápsulas): 250 mg; genérico; (producto de venta libre – como suplemento de la dieta).

Levocarnitina (solución oral): frascos y ampollas con 100 mg/ml y 200 mg/ml con 118 ml (sin preservantes); *Carnitor*® (Sigma-Tau); genéricos; (Rx).

Nota: la L-carnitina también se expende en polvo a granel en tiendas de alimentos dietéticos.

CARPROFENO

Rimadyl®

ANTIINFI.AMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- Antiinflamatorio no esteroide (AINE) usado en perros y otros animales pequeños.
- Contraindicado en perros con trastornos hemorrágicos (por ej., enfermedad de von Willebrand), antecedentes de reacciones serias al carprofeno o a otros AINE propiónicos.
- Cautela en gerontes o en pacientes con enfermedades crónicas preexistentes (por ej., enfermedad intestinal inflamatoria, insuficiencia renal o hepática).
- Los efectos adversos gastrointestinales son menos probables que con otros AINE, pero pueden ocurrir.
- La insuficiencia hepática es un efecto adverso poco frecuente; controlar los niveles de enzimas hepáticas.

Usos/Indicaciones

En los EE.UU. el carprofeno está aprobado para ser usado en el alivio del dolor y procesos inflamatorios en perros. Aunque puede ser eficaz en otros animales, los datos disponibles son escasos como para dar apoyo a un uso seguro más allá de un corto plazo hasta el momento. En Europa está aprobado para usar en una sola dosis en gatos, aunque ha causado problemas (por ej., vómitos) en aquellos que recibieron más de una dosis.

Se están investigando los efectos antineoplásicos del carprofeno en perros, y puede ser útil como adyuvante en ciertos tumores con hiperexpresión de COX-2.

Farmacología/Acciones

Al igual que los otros AINE, el carprofeno tiene actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, probablemente debido a que inhibe a la ciclooxigenasa, la fosfolipasa A_2 y la síntesis de prostaglandinas. In vitro, el carprofeno evita más su acción sobre la COX-1 (trastornos/úlceras gastrointestinales, inhibición plaquetaria, daño renal) cuando se compara con los agentes no específicos para la COX 2. La especificidad para la COX-2 parece depender de la especie, la dosis y el tejido. El carprofeno en los caballos o en los gatos no parece ser tan específico para la COX-2 como lo es en el perro.

Farmacocinética

Después de la administración oral en perros, el carprofeno tiene una biodisponibilidad cercana al 90%. Alcanza niveles séricos máximos 1 a 3 horas posterior a la administración. El fármaco se une en un 99% a las proteínas plasmáticas y tiene bajo volumen de distribución (0,12-0,22 L/kg). El carprofeno se metaboliza en el hígado mediante glucuronidación y procesos oxidativos. Alrededor del 70-80% de una dosis se elimina en la materia fecal; el 10-20% se elimina en la orina y tiene cierto grado de recirculación enterohepática. La vida media de eliminación en perros se aproxima a 13-18 horas; la forma S tiene vida media más prolongada que la R. La vida media es de 22 horas en caballos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El carprofeno está contraindicado en perros con trastornos hemorrágicos (por ej., enfermedad de von Willebrand), o en aquellos que presentaron reacciones adversas graves a la droga u otros AINE de la clase propiónica. Se debe usar con cautela en gerontes o en aquellos con enfermedades crónicas preexistentes (por ej., enfermedad intestinal inflamatoria, insuficiencia hepática o renal).

Si se suspende el carprofeno y se lo cambia por otro AINE, se recomienda dejar 1 día libre (Boothe, 2005).

Efectos adversos

Los efectos adversos son poco comunes en perros, pero se presentan. Los efectos digestivos leves son los más frecuentes, aunque se informaron reacciones graves (daño hepatocelular, enfermedad renal, alteraciones hematológicas y problemas gastrointestinales marcados). La incidencia de hepatopatía se aproxima al 0,05% de los perros tratados. Los gerontes o aquellos con enfermedades crónicas (por ej., enfermedad intestinal inflamatoria, insuficiencia hepática o renal) tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad por carprofeno. Aunque los datos no alcanzan relevancia estadística, 1/4 de los casos iniciales comunicados del síndrome hepático correspondió al Labrador. Empero, no se piensa que esta raza tenga mayor probabilidad de experimentar este efecto adverso que otras. Por este motivo se recomienda evaluar al paciente antes de administrar carprofeno y considerar con el propietario los posibles riesgos frente a los beneficios del tratamiento.

Seguridad en reproducción y lactancia

De acuerdo con el fabricante, no se ha establecido el empleo seguro del carprofeno en perros menores de 6 semanas de edad, perras gestantes, perras destinadas a reproducción o en perras lactantes. Se utilizaron dosis de hasta 20 mg/kg durante los días 7-15 de gestación en ratas. Si bien no se observaron efectos teratogénicos, se retardó el parto con aumento en el número de productos muertos al nacimiento.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los estudios de toxicidad realizados en perros indicaron que las dosis repetidas hasta 10 veces superiores a las recomendadas causaron

pocos efectos adversos. Algunos perros presentaron hipoalbuminemia, melena o incrementos leves de ALT. Sin embargo, los datos de vigilancia poscomercialización indican una variabilidad significativa entre pacientes en respuesta a sobredosis agudas o crónicas.

Hubo 2296 exposiciones al carprofeno registradas en el Centro de Control de Intoxicación Animal (ASPCA-APCC; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 2066 fueron perros de los cuales 90 mostraron signos clínicos y los restantes 229 casos eran gatos, de los cuales 11 presentaron signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron: hematesis, anorexia, letargo, hematemesis y diarrea hemorrágica, y en gatos (en orden decreciente de aparición) fueron: vómitos, anorexia, deshidratación, dolor abdominal y ausencia de movimientos intestinales.

Este medicamento es un AINE. Como cualquier AINE, la sobredosis puede conducir a efectos gastrointestinales o renales. La descontaminación con eméticos y/o carbón activado es apropiada. Ante el uso de dosis a las cuales se esperan efectos gastrointestinales, se aconseja el empleo de protectores gastrointestinales. Si también se esperan efectos renales, se requerirá una diuresis por líquidos.

Interacciones medicamentosas

Nota: aunque el fabricante no describe interacciones medicamentosas específicas en el prospecto del envase, advierte que el tratamiento con carprofeno se debe evitar o administrar bajo supervisión estricta en pacientes que reciben otras medicaciones ulcerogénicas (por ej., glucocorticoides u otros AINE).

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo carprofeno, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ASPIRINA. Cuando se emplea aspirina en forma concurrente con el carprofeno, los niveles plasmáticos de éste podrían disminuir y es posible que aumenten los efectos adversos gastrointestinales (pérdida de sangre). La administración concomitante de aspirina y carprofeno no se recomienda.
- CORTICOSTEROIDES. La administración concomitante con AINE puede aumentar significativamente el riesgo de efectos adversos gastrointestinales.
- DIGOXINA. El carprofeno puede aumentar los niveles séricos de digoxina; usar con cautela en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- FUROSEMIDA. El carprofeno puede reducir los efectos saluréticos y diuréticos de la furosemida.
- DROGAS CON ALTO PORCENTAJE DE UNIÓN A LAS PROTEÍNAS (por ej., fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes orales, otros agentes antiinflamatorios, salicilatos, sulfonamidas, agentes antidiabéticos, sulfonilurea). Debido a que el carprofeno tiene un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (99%), podría desplazar a otras drogas con alta afinidad, pudiendo así aumentar los niveles séricos y la duración de acción. Aunque, por lo general, estas interacciones tienen poca importancia clínica, usar estas drogas en conjunto con cuidado.
- METOTREXATO. Ha ocurrido una toxicidad significativa cuando se ha usado AINE en forma concomitante con metotrexato; usarlos juntos con mucho cuidado.
- FENOBARBITAL, RIFAMPINA u OTROS AGENTES INDUCTORES

 DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS. Como la hepatotoxicidad del carprofeno puede ser mediada por sus metabolitos hepáticos, se

- debe evitar el uso de estas drogas cuando se necesita la administración de carprofeno.
- PROBENECIDA. Puede causar un aumento significativo de los niveles séricos y la vida media del carprofeno.

Consideraciones de laboratorio

■ El carprofeno puede reducir los niveles de T₄ total y TSH en perros, pero no parece afectar las concentraciones de T₄ libre.

Posologías:

CANINOS:

Como antiinflamatorio/analgésico:

- a) 4,4 mg/kg oral; se puede administrar 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias; redondear la dosis hasta el medio comprimido más cercano. Para dolor posoperatorio, administrar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. La formulación inyectable se dosifica como el producto oral, pero administrada por vía SC (prospecto del envase; Rimadyl® –Pfizer).
- b) Dolor quirúrgico: 4 mg/kg, oral, IM o SC, 1 toma. Dolor/inflamación (no quirúrgico): 2,2 mg/kg oral cada 12-24 horas (Boothe, 2005).

FELINOS:

Como analgésico/antiinflamatorio: se recomienda extrema cautela, en especial en el tratamiento prolongado.

- a) Para dolor quirúrgico: 1-4 mg/kg SC, pre o posoperatorio. La analgesia puede durar 12-18 horas. Un nivel de 1-2 mg/kg SC, brinda eficacia similar a la de la dosis más alta, y es más seguro (Robertson y Lascelles, 2003).
- b) 2 mg/kg/12 horas oral; administrar sólo 2 días (Hardie, 2000).
- c) Menos de 1 mg/kg/día, oral, 2 a 3 aplicaciones (Boothe, 2005).
- d) Para el dolor quirúrgico: 2 mg/kg o menos (peso magro) SC una vez en el momento de la inducción (Mathews 2005).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para dolor articular crónico: 2,2 mg/kg/12 horas, oral (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Ratas: 5 mg/kg SC o 5-10 mg/kg oral. Chinchillas: 4 mg/kg SC 1 vez por día (Adamcak y Otten, 2000).
- c) 1-4 mg/kg/12-24 horas oral (Bays, 2006).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

- a) Como analgésico/antiinflamatorio: 0,7 mg/kg IV, 1 toma (Clark y Clark, 1999).
- b) 0,7 mg/kg IV, una toma; se puede continuar con 0,7 mg/kg oral (granulado, mezclado con poco alimento) durante un período de hasta 4-9 días, según la respuesta clínica (información en el prospecto del envase; Rimadyl® Large Animal Solution, Rimadyl Granules® Pfizer UK).

BOVINOS:

a) En los bovinos (<12 meses de edad) para el tratamiento adyuvante de la inflamación aguda asociada con la enfermedad respiratoria: 1,4 mg/kg IV o SC, una toma. Tiempo de retiro previo a faena: 21 días; no se usa en vacas productoras de leche para consumo humano (información en el prospecto del envase; Rimadyl® Large Animal Solution -Pfizer UK).

AVES:

Como analgésico/antiinflamatorio:

- a) 2 mg/kg/8-24 horas oral (Clyde y Paul-Murphy, 2000).
- b) 1 mg/kg SC. Un estudio demostró aumento de la capacidad ambulatoria en pollos cojos (Paul-Murphy, 2003).
- c) 1-4 mg/kg IM, IV, oral (Bays, 2006).

REPTILES:

Como antiinflamatorio/analgésico:

a) 1-4 mg/kg/24-72 horas IV, IM, SC u oral (Bays, 2006).

Controles

- Antes de comenzar la terapia (en especial en perros gerontes, con enfermedades crónicas o si se anticipa un tratamiento prolongado): examen físico, hemograma completo, perfil de bioquímica sérica (incluyendo pruebas de función renal y hepática) y análisis de orina. Se recomienda revaluar las enzimas hepáticas 1, 2 y 4 semanas después de comenzar la administración del medicamento y luego cada 3-6 meses. Si están elevadas, se recomienda suspender la administración del producto.
- Eficacia clínica.
- Signos de posibles reacciones adversas: inapetencia, diarrea, vómitos, melena, poliuria, polidipsia, anemia, ictericia, letargo, cambios de conducta, ataxia o convulsiones.
- Tratamiento a largo plazo: considerar el control regular por medio de hemograma completo, análisis de orina y perfil de bioquímica sérica.

Información al cliente

- El carprofeno ha causado efectos adversos serios, aunque con muy poca frecuencia. Leer y comprender el prospecto entregado al propietario con el producto; contactar con el veterinario ante la presentación de cualquier tipo de duda.
- Observar al animal en busca de los signos correspondientes a los posibles efectos adversos: disminución del apetito, vomito, diarrea, heces oscuras o alquitranadas, aumento del consumo de agua, aumento del volumen de micción, encías pálidas debido a anemia, coloración amarillenta de las encías, la piel o las partes blancas del ojo (debido a ictericia), incoordinación, convulsiones o cambios de conducta. Si se presentan algunos de estos signos, los clientes deben detener de inmediato la administración de la droga y comunicarse con el veterinario.
- Mantener las tabletas masticables saborizadas fuera del alcance de los perros, para evitar una posible sobredosis.

Química/Sinónimos

El carprofeno, un AINE derivado del ácido propiónico, es un compuesto cristalino blanco. Es prácticamente insoluble en agua y se disuelve libremente en etanol a temperatura ambiente. Este agente tiene un enantiómero S (+) y otro R (-). El producto comercial contiene una mezcla racémica de ambos. El enantiómero S (+) tiene mayor potencia antiinflamatoria que el enantiómero R (-).

El carprofeno también es conocido como: C-5720 o Ro-20-5720/000, Rimadyl®, Zinecarp®, Canidryl®, Novox®, Carprodyl® o Norocarp®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas masticables o ranuradas que se expenden en el comercio se deben almacenar a temperatura ambiente (15-30 °C).

El producto inyectable disponible en el comercio (en los EE. UU.) debe ser mantenido en refrigerador (2-8 °C). Una vez abierto, el producto inyectable debe ser guardado a temperatura no superior a 25 °C durante 28 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Carprofeno (tabletas ranuradas): 25, 75 y 100 mg; *Rimadyl® Caplets* (Pfizer), *Novox®* (Vedco); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos. Carprofeno (tabletas masticables): 25, 75 y 100 mg; *Rimadyl® Chewable Tablets* (Pfizer); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

Carprofeno (solución estéril inyectable): 50 mg/ml en frascos con 20 ml; *Rimady* (Pfizer); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

En el Reino Unido, *Rimadyl® Injection* está aprobado para su uso en perros, gatos, caballos, ponies y bovinos (de menos de 12 meses de edad; con un tiempo de retiro prefaena de 21 días; no usar en bovinos productores de leche para consumo humano). *Rimadyl® Granules* está aprobado para ser usado en caballos y ponies. Véase Posologías, para mayor información.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

CARVEDILOL

Coreg®

BLOQUEANTE BETA Y ALFA, ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Bloqueante beta-adrenérgico no selectivo con actividad bloqueante alfa₁-adrenérgica selectiva, que podría ser usado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca canina; su empleo es controvertido.
- ▶ Experiencia veterinaria muy limitada.
- Agente inotrópico negativo que impide su aplicación en pacientes con síntomas graves; podría descompensar el cuadro clínico.
- ▶ Los efectos adversos adicionales que pueden demostrar intolerancia incluyen languidez, inapetencia e hipotensión.
- ▶ El costo puede ser un factor a considerar.

Usos/Indicaciones

El carvedilol puede ser útil como medida adyuvante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca canina (cardiomiopatía dilatada). En la actualidad, existen algunas controversias entre los cardiólogos veterinarios en referencia al valor de la droga dentro del arsenal terapéutico.

Farmacología/Acciones

El carvedilol es un bloqueante beta-adrenérgico no selectivo con actividad bloqueante alfa₁-adrenérgica selectiva. A pesar de su inotropismo negativo, el bloqueo-beta por largo plazo en las personas con cardiomiopatía dilatada puede ser de utilidad para reducir la morbimortalidad. Durante la insuficiencia cardíaca, la activación simpática crónica conduce a la taquicardia, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, regulación negativa de adrenoceptores beta, inducción de necrosis de miocitos, y manipulación del ion calcio y sustrato energético miocelulares. Con la administración de beta-bloqueantes, estos efectos perjudiciales pueden ser amortigua-

dos o revertidos. Como el carvedilol también inhibe la actividad alfa₁-adrenérgica, puede inducir vasodilatación y reducir la poscarga. El carvedilol tiene propiedades antiarrítmicas y de captación de radicales libres, lo cual podría ser beneficioso en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Farmacocinética

En un estudio piloto (Arsenault, Boothe y col., 2003) la biodisponibilidad luego de la dosis oral fue de casi el 23% en los 4 perros evaluados, pero en 3 de ellos, el promedio varió del 3-10%. El volumen de distribución promedió cerca de 1,4 L/kg; la vida media de eliminación fue de casi 100 minutos. Un mínimo de 15 metabolitos diferentes del carvedilol se identificaron en perros. La hidroxilación del anillo carbazolil y la glucuronidación del compuesto madre, son los procesos más importantes en el metabolismo en perros.

En las personas, el carvedilol se absorbe con rapidez y en forma extensa, pero debido a un elevado efecto de primer paso, la biodisponibilidad es de casi el 30%. La afinidad por las proteínas plasmáticas es del 98%. El metabolismo es extenso, y el enantiómero R(+) se metaboliza 2-3 veces más que el S(-) durante el primer pasaje. Ambos enantiómeros tienen igual potencia en sus actividades bloqueantes adrenérgicas. La CYP2D6 y CYP2C9 son las isoenzimas P450 más importantes para el metabolismo hepático. Algunos de los metabolitos poseen actividad farmacológica. Los metabolitos son excretados primariamente en bilis y materia fecal. La vida media de eliminación en personas es de unas 8-9 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En las personas, el carvedilol está contraindicado en la insuficiencia cardíaca descompensada clase IV, el asma bronquial, el bloqueo AV de 2º o 3er grados, el síndrome de seno enfermo (a menos que haya marcapasos), la bradicardia marcada, el shock cardiogénico o la hipersensibilidad a la droga. Los perros con condiciones equivalentes no deberían ser medicados.

Efectos adversos

La experiencia veterinaria es muy limitada y todavía no se desarrolló el perfil completo de los efectos adversos en perros. El bloqueo-beta muy rápido puede causar descompensación en pacientes con insuficiencia cardíaca; es fundamental hacer un prudente ajuste de la dosis. Los perros que no toleran la medicación, pueden mostrar signos de inapetencia, languidez o hipotensión. En las personas se describió la presentación de broncoespasmo.

Puesto que la droga experimenta un metabolismo hepático extenso, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser medicados con prudencia. En raras ocasiones, el carvedilol ha causado daño hepatocelular leve en las personas.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a la droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En ratas y conejos, el carvedilol aumentó las pérdidas posimplantación.

No se sabe si el carvedilol ingresa en la leche canina, pero sí lo hace en ratas. Emplear con prudencia en pacientes lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} oral aguda en ratas y ratones sanos es mayor de 8 g/kg. Las manifestaciones clínicas resultantes de sobredosis significativas incluyen hipotensión marcada, insuficiencia cardíaca, bradicardia, shock cardiogénico y muerte debido a paro cardíaco. Los protocolos de vaciamiento intestinal deben ser considerados si la inges-

tión fue reciente. En las personas, la bradicardia se trata con atropina, y la función cardiovascular es apoyada con glucagón y agentes simpaticomiméticos (por ej., dobutamina, epinefrina, etc.). En caso de sobredosis se debe consultar a un centro de toxicología para información adicional.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo carvedilol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BETA-BLOQUEANTES (otros). El uso de éstos junto con carvedilol puede causar efectos aditivos.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (por ej., diltiazem, verapamilo). Rara vez el carvedilol puede causar un compromiso hemodinámico en pacientes que están recibiendo diltiazem o verapamilo.
- CIMETIDINA. Puede disminuir el metabolismo y aumentar el área bajo la curva del carvedilol.
- CLONIDINA. El carvedilol puede potenciar los efectos cardiovasculares de la clonidina.
- CICLOSPORINA. El carvedilol puede incrementar los niveles de ciclosporina.
- DIGOXINA. El carvedilol puede aumentar (en las personas) la concentración plasmática de digoxina en, aproximadamente, 15%.
- FLUOXETINA, PAROXETINA, QUINIDINA. Puede aumentar la concentración de la forma R(+) del carvedilol así como el bloqueo alfa₁ (vasodilatación).
- INSULINA Y ANTIDIABÉTICOS ORALES. El carvedilol puede aumentar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de otros antidiabéticos de uso oral.
- RIFAMPINA. Puede disminuir la concentración plasmática del carvedilol hasta en un 70%.
- RESERPINA. Este tipo de drogas puede causar aumento de la bradicardia y la hipotensión en pacientes que están recibiendo carvedilol.

Consideraciones de laboratorio

No se registraron interacciones o consideraciones específicas del laboratorio.

Posologías

CANINOS:

a) Una concentración plasmática razonable de carvedilol es de 50-100 ng/ml. En función de los estudios preliminares y de casuísticas pequeñas revisadas, las dosis de 0,5 mg/kg, oral, 2 veces al día, deberían causar bloqueo-beta, pero para el efecto máximo se requieren más de 0,7-0,9 mg/kg. Debido a las variaciones de la biodisponibilidad, la determinación plasmática, ensayos clínicos y protocolos de ajustes de dosis crecientes podrían ser beneficiosos (Gordon, Boothe y col., 2004).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.
- Concentración plasmática de la droga (véase Posologías).

Información al cliente

 Administrar esta medicación siguiendo las instrucciones del profesional. No suspender el tratamiento sin consulta previa.

- Contactar al veterinario si empeora la condición del animal, o si el perro exhibe signos de apetito reducido, fatiga o indiferencia, y desvanecimientos o falta de equilibrio.
- Administrar el medicamento con la comida.
- El propietario debe ser informado sobre el carácter "experimental" de esta droga en los pacientes veterinarios.

Química/Sinónimos

Bloqueante beta-adrenérgico no selectivo con actividad bloqueante adrenérgica-alfa $_1$ selectiva, el carvedilol se presenta como polvo cristalino blanco a blanquecino, prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y líquidos gástrico o intestinal. Es muy poco soluble en etanol. Exhibe polimorfismo y contiene enantiómeros R(+) y S(-). Es un compuesto lipofílico básico.

El carvedilol también puede ser conocido como: BM-14190, carvedilolum, Cardilol®, Cardiol®, Carloc®, Carvil®, Carvipress®, Coreg®, Coritensil®, Coropres®, Dilatrend®, Dilbloc®, Dimitone®, Divelol®, Eucardic®, Hybridil®, Kredex® o Querto®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas y cápsulas de liberación retardada deben ser mantenidas a menos de 30 °C y protegidas de la humedad. Se las debe expender en envases herméticos y fotorresistentes.

Se puede formular magistralmente una suspensión oral con una estabilidad documentada de 90 días para dosificar adecuadamente a los perros (Gordon, Boothe y col., 2006). Triturar una tableta de 25 mg y agregar cantidad suficiente de agua desionizada para formar una pasta, permitiendo que la cobertura de la tableta se disuelva. Luego, suspenderla en un jarabe simple disponible en el comercio logrando una concentración de 2 mg/ml o 10 mg/ml. Almacenar en frascos ambarinos a temperaturas que no excedan los 25 °C, protegiendo a la droga de la luz, durante un lapso de hasta 90 días. Agitar bien antes de usar.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Carvedilol (tabletas para uso oral): 3,125, 6,25, 12,5 y 25 mg; Coreg® (GlaxoSmithKline); (Rx).

Carvedilol (cápsulas de liberación retardada): 10, 20, 40 y 80 mg; Coreg CR® (GlaxoSmith Kline); (Rx).

CASPOFUNGINA, ACETATO DE

Cancidas®

ANTIFÚNGICO PARENTERAL

Consideraciones al recetar

- Antifúngico de uso parenteral que tiene la posibilidad de tratar la aspergilosis invasiva o la candidiasis diseminada en los animales de compañía.
- Experiencia clínica muy limitada en medicina veterinaria.
- ▶ Muy costosa.

Usos/Indicaciones

La caspofungina da la posibilidad de tratar una aspergilosis invasiva o una candidiasis diseminada en los animales de compañía aunque hay poca información (si existe) sobre su uso en perros y gatos.

Farmacología/Acciones

La caspofungina representa a las equinocandinas, una nueva clase de antifúngicos. Estas drogas inhibe a la β -glucano sintasa bloqueando de esta forma la síntesis de β -(1,3)-D-glucano, un compuesto encontrado en la pared celular de los hongos filamentosos. Tiene actividad contra *Aspergillus* spp y *Candida* spp y es efectivo para el tratamiento de la neumonía causada por *Pneumocystis carinii*. Debido a que el agente causal contiene muy poca β -glucano sintasa, las infecciones causadas por *Cryptococcus neoformans* no son tratadas con efectividad con este agente.

Farmacocinética

No se encontró información respecto a la farmacocinética de la caspofungina en perros y gatos.

En las personas, la droga casi no se absorbe a través del intestino y se la debe administrar por vía IV. El porcentaje de unión a las proteínas (principalmente a la albúmina) es alto (97%) y la droga es distribuida hacia los tejidos en un período de 36-48 horas. Es lentamente metabolizada a través de la hidrólisis y la N-acetilación. También sufre degradación química espontánea. La caspofungina exhibe una eliminación polifásica pero poca es la droga que es excretada o biotransformada durante las primeras 30 horas posteriores a la administración. La vida media de eliminación por la fase primaria es de alrededor de 10 horas y por la fase secundaria es de 40-50 horas. La excreción, que consiste principalmente en metabolitos, es a través de las heces y la orina. Sólo pequeñas cantidades (1-2%) son excretadas en la orina sin sufrir cambios.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se dispone de información específica en pacientes veterinarios. Está contraindicada en personas hipersensibles a la droga. Se recomienda el ajuste de la dosis en aquellas personas con deterioro funcional moderado del hígado. No se dispone de información acerca de su uso en pacientes con deterioro significativo de la función hepática; evitar su uso.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han demos-

trado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Estudios con caspofungina realizados en ratas y conejas preñadas demostraron cambios en la osificación fetal. Es necesario evitar la administración de esta droga en el primer tercio de la gestación a menos que los beneficios asociados con el tratamiento superen a los riesgos.

Aunque no hay datos disponibles, porque la droga no es apreciablemente absorbida a través del intestino, es de esperar que la administración de caspofungina sea segura durante la lactación.

Efectos adversos

No se ha determinado aún un perfil de efectos adversos para los animales. La caspofungina es bien tolerada por la mayoría de las personas. Se han presentado signos mediados por la histamina (erupción, edema facial, prurito) y anafilaxia, así como también reacciones en el sitio de inyección intravenosa (dolor, enrojecimiento, flebitis). La disfunción hepática ha sido documentada pero se desconoce con qué frecuencia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se dispone de información limitada. Dosis de 210 mg (3 veces la recomendada) son bien toleradas por las personas. Algunos monos recibieron 5-8 mg/kg (aproximadamente 4-6 veces la recomendada) durante 5 semanas, desarrollando sitios de necrosis subcapsular microscópica en el hígado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo caspofungina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CARBAMACEPINA. Reduce los niveles plasmáticos de caspofungina.
- CICLOSPORINA. Aumenta los niveles plasmáticos de caspofungina y hay mayor riesgo de elevación de las enzimas hepáticas.
- DEXAMETASONA. Reduce los niveles plasmáticos de caspofungina.
- FENITOÍNA. Reduce los niveles plasmáticos de caspofungina.
- RIFAMPINA. Reduce los niveles plasmáticos de caspofungina.

Consideraciones de laboratorio

No se han observado puntos específicos a considerar; véase Controles.

Posologías

■ CANINOS/FELINOS:

No se han encontrado datos publicados para perros o gatos y el uso de este medicamento en estos pacientes debe ser considerado en un alto grado de experimentación. Aunque no está aprobado para su uso en pediatría humana, un estudio realizado en niños inmunocomprometidos aplicó una dosis de 0,8-1,6 mg/kg en pacientes con menos de 50 kg y 50-75 mg (dosis total) en aquellos con más de 50 kg. La droga fue bien tolerada en ambos grupos.

Controles

- Eficacia clínica.
- Evaluar periódicamente la función hepática, el hemograma y la concentración sérica de electrólitos.

Información al cliente

 Este medicamento es apropiado para usar sólo en pacientes internados. Los clientes deben comprender la naturaleza experimental y el costo asociado con el uso de esta droga en pacientes veterinarios.

Química/Sinónimos

El acetato de caspofungina es una equinocandina semisintética producida a partir de la fermentación de *Glarea lozoyensis*. Se presenta como un polvo blanquecino o blanco, libremente soluble en agua y ligeramente soluble en etanol. El polvo liofilizado para inyección disponible en el comercio también contiene ácido acético, hidróxido de sodio, manitol y sucrosa.

La caspofungina es también conocida como: caspofungine, caspofungini, kaspofunginia, kaspofungina, L-743873, MK-0991 o Cancidas®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto disponible en el comercio debe ser almacenado bajo refrigeración (2-8 °C). Consultar el prospecto incluido en el envase para obtener instrucciones más específicas para la preparación de la solución para uso intravenoso.

No usar si la solución está turbia o tiene precipitados. Se recomienda no mezclar ni infundir con otros medicamentos y no usar con soluciones intravenosas que contienen dextrosa.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Caspofungina, acetato de (polvo para inyección): 50 y 70 mg en frascos monodosis; Cancidas® (Merck); (Rx).

CEFACLOR

Ceclor®

CEFALOSPORINA DE 2ª GENERACIÓN PARA USO ORAL

Consideraciones al recetar

- Cefalosporina de 2ª generación para uso oral, más activa contra algunas bacterias gramnegativas que las cefalosporinas de lª generación (por ej., cefalexina).
- ▶ Podría ser útil cuando se desea la administración oral de una cefalosporina para el tratamiento de infecciones bacterianas que son susceptibles al cefaclor pero resistentes a las cefalosporinas de la generación.
- Hay experiencia clínica limitada en medicina veterinaria.
- Los efectos adversos observados con mayor frecuencia en los pequeños animales estarían relacionados con el tracto gastrointestinal.

Usos/Indicaciones

El cefaclor podría ser útil cuando se desea la administración oral de una cefalosporina para el tratamiento de infecciones que son susceptibles a la droga pero resistentes a las cefalosporinas de 1ª generación (como la cefalexina o el cefadroxil). Sin embargo, se dispone de poca información respecto a su uso clínico en los pequeños animales.

Farmacología/Acciones

Cefaclor, al igual que otras cefalosporinas, es bactericida y actúa al inhibir la síntesis de la pared celular. Su espectro de actividad es similar al de la cefalexina pero es más activo contra bacterias gramnegativas, incluyendo cepas de *E. coli, Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis.* Para más información sobre la farmacología de las cefalosporinas y sus espectros de actividad dirigirse a las monografías de cefalosporinas individuales.

Farmacocinética

Se cuenta con limitada información sobre la farmacocinética del cefaclor en perros y no hay datos sobre gatos. En los perros se absorbe alrededor del 75% de una dosis vía oral, pero un aparente efecto de primer paso reduce la biodisponibilidad al 60%, aproximadamente. El cefaclor es distribuido en muchos tejidos pero los niveles son más bajos en el líquido intersticial que aquellos encontrados en el suero. Se excretan niveles muy altos en orina sin sufrir cambios. Los niveles en bilis son más altos que los encontrados en el suero. Los perros parecen metabolizar un mayor porcentaje de cefaclor que las ratas, los ratones o las personas. La vida media de eliminación es de alrededor de 2 horas en los perros.

En las personas, el cefaclor es bien absorbido después de la administración oral; el alimento demora pero no altera en un grado apreciable la cantidad absorbida. La droga es ampliamente distribuida, cruza la placenta e ingresa en la leche materna. En la orina se excreta hasta el 85% de una dosis sin sufrir modificaciones; la vida media de eliminación es inferior a los 60 minutos en pacientes con función renal normal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No hay información específica disponible en pacientes veterinarios. El cefaclor está contraindicado en las personas hipersensibles a la droga y se debe usar con cautela en pacientes con alergia a la penicilina. Se recomienda ajustar la dosis en las personas con grave deterioro de la función renal.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) Estudios realizados en ratas preñadas (dando hasta 12 veces la dosis de las personas) y en hurones (dosis de hasta 3 veces la de las personas) no demostraron peligro fetal general.

El cefaclor ingresa a la leche materna en bajas concentraciones. Aunque es probable que sea seguro para la progenie que se está amamantando, no se puede descartar la posibilidad de presentación de efectos adversos, en particular en referencia a la flora intestinal con la diarrea resultante.

Efectos adversos

Como el uso del cefaclor en los animales ha sido muy limitado, no se ha determinado un perfil completo de efectos adversos. En las personas, suele ser bien tolerado pero con frecuencia causa efectos gastrointestinales (náuseas, diarreas). Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, son posibles; el cefaclor parece causar una mayor incidencia de reacciones similares a la enfermedad del suero que otras cefalosporinas, en particular en los niños que han recibido múltiples cursos de tratamiento. Los raros efectos adversos documentados incluyen eritema multiforme, erup-

ción cutánea, aumento de los parámetros de las pruebas funcionales hepáticas e incremento transitorio del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El cefaclor parece ser bastante seguro en los perros. Aquellos que recibieron a diario una dosis oral de 200 mg/kg durante 30 días desarrollaron heces blandas y ocasionalmente emesis. Dos perros en este grupo de estudio desarrollaron una moderada disminución transitoria del nivel de hemoglobina. Un perro en otro grupo de estudio que había recibido 400 mg/kg/día durante 1 año desarrolló una trombocitopenia reversible.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefaclor, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS (conteniendo magnesio o aluminio). Reducen la extensión de la absorción de las tabletas de cefaclor de liberación sostenida.
- PROBENECIDA. Reduce la excreción renal de cefaclor.
- WARFARINA. Rara vez se registra un aumento del efecto anticoagulante.

Consideraciones de laboratorio

- Excepto para la cefotaxima, las cefalosporinas pueden causar falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se usa el método de la reducción cúprica (solución de Benedict, solución de Fehling, Clinitest®); las pruebas que utilizan la glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectadas por las cefalosporinas.
- Cuando se utiliza la reacción de Jaffe para medir la concentración urinaria y sérica de creatinina, las cefalosporinas (no la ceftamidiza o la cefotaxima) dadas en altas dosis pueden causar valores falsamente elevados.
- En las personas, en particular en aquellas con azotemia, las cefalosporinas han causado falsos positivos en la prueba de Coombs directa.
- Las cefalosporinas también pueden causar falsas elevaciones en los valores de 17-cetosteroides en orina.

Posologías

■ CANINOS/FELINOS:

Para las infecciones susceptibles:

 a) Para las infecciones de la piel o de los tejidos blandos: 7 mg/kg/8 horas, oral, durante 21-30 días.

Para infecciones sistémicas y de vías respiratorias inferiores: 10-13 mg/kg/8 horas oral durante 14 días. La dosis máxima es de 1 g/día (Greene, Hartmann y col., 2006).

Controles

- Eficacia clínica.
- Los pacientes con insuficiencia renal deben ser controlados en relación con la función de sus riñones.

Información al cliente

- Se prefiere administrar la droga sin alimento; sin embargo, si el paciente vomita o desarrolla falta de apetito mientras recibe el medicamento, éste podrá ser administrado junto con comida.
- Administrar el medicamento siguiendo las instrucciones del veterinario; aun cuando el animal parezca estar bien, continuar el tratamiento durante toda la duración prescrita.

■ Contactar con el veterinario si el animal desarrolla graves vómitos/diarrea o erupción/picazón.

Química/Sinónimos

Cefaclor se presenta como un polvo blanco a blanquecino ligeramente soluble en agua.

Puede ser conocido también como: cefaclorum, cefaklor, cefkloras, kefakloori o compuesto 99638. Hay muchas marcas comerciales disponibles internacionalmente.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas, las tabletas y el polvo para suspensión deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C). Después de ser reconstituida, la suspensión oral debe ser almacenada en refrigerador y descartada después de 14 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefaclor (cápsulas): 250 y 500 mg; *Ceclor*® (Lilly); genéricos; (Rx). Cefaclor (tabletas masticables): 125, 187, 250 y 375 mg; *Raniclor*® (Ranbaxy); (Rx).

Cefaclor (tabletas de liberación sostenida): 375 y 500 mg; genéricos; (Rx).

Cefaclor (polvo para suspensión oral): 125 mg/5 ml, 187 mg/5 ml, 250 mg/5 ml y 375 mg/5 ml; genérico; (Rx).

CEFADROXIL

Cefa-Drops®, Duricef®

CEFALOSPORINA DE 1º GENERACIÓN PARA USO ORAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Cefalosporina oral de la generación.
- ▶ Se puede administrar con el alimento (en especial en pacientes con disfunción gastrointestinal).
- Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales.
- Puede ser necesario reducir la dosis en la insuficiencia renal.
- ▶ Puede ser costoso cuando se lo compara con la cefalexina genérica.

Usos/Indicaciones

El cefadroxil está aprobado para el tratamiento oral de infecciones susceptibles de piel, tejidos blandos y vías genitourinarias en perros y gatos. Las tabletas de uso veterinario ya no son comercializadas (en los EE. UU.) pero aún se cuenta con las cápsulas y las tabletas aprobadas para uso humano.

Farmacología/Acciones

Esta cefalosporina de 1ª generación exhibe actividad frente a las bacterias cubiertas por estos agentes. Las cefalosporinas de 1ª generación son, por lo general, bactericidas y actúan por medio de la inhibición de la síntesis de la pared celular.

A pesar de que hay diferencias en la concentración inhibitoria mínima de cada una de las cefalosporinas de 1ª generación, sus

espectros de actividad son bastante similares. En general, poseen una excelente cobertura contra la mayoría de las bacterias grampositivas; presentan una cobertura variable y escasa contra la mayoría de las bacterias gramnegativas. Estas drogas son muy activas in vitro contra los estreptococos A beta-hemolíticos y B, estreptococos D no enterococos (S. bovis), Staphylococcus intermedius y aureus, Proteus mirabilis y algunas cepas de E. coli, Klebsiella spp, Actinobacillus, Pasteurella, Haemophilus equigenitalis, Shigella y Salmonella. Con la excepción de Bacteroides fragilis, la mayoría de los anaerobios son muy susceptibles a las cefalosporinas de 1ª generación. La mayor parte de las especies de Corynebacterium son susceptibles, pero Corynebacterium (Rhodococcus) equi suele ser resistente. Las cepas de Staphylococcus epidermidis son, por lo general, sensibles a las cefalosporinas de 1ª generación administradas por vía parenteral, pero tienen susceptibilidad variable a estos antibióticos por vía oral. Las siguientes bacterias suelen ser resistentes a las cefalosporinas de 1ª generación: estreptococos/enterococos grupo D (S. faecalis, S. faecium), estafilococos resistentes a la meticilina, y las especies Proteus indol-positivo, Pseudomonas, Enterobacter, Serratia y Citrobacter.

Farmacocinética

El cefadroxil tiene buena absorción oral en perros, más allá de la presencia de alimento. Después de una dosis oral de 22 mg/kg, alcanza niveles séricos máximos de, aproximadamente, 18,6 µg/ml en el plazo de 1-2 horas. Sólo alrededor del 20% se une a las proteínas plasmáticas en perros. Se excreta en la orina y tiene una vida media aproximada de 2 horas. Más del 50% de una dosis se puede recuperar sin cambios en la orina dentro de las 24 horas de su administración.

La vida media sérica se aproxima a las 3 horas en gatos.

El cefadroxil en suspensión oral tiene absorción mala y errática en caballos adultos. En un estudio realizado en potrillos (Duffee, Christensen y Craig, 1989), la biodisponibilidad oral fue del 36-99,8% (media = 58,2%) y la vida media de eliminación fue de 3,75 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las cefalosporinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este grupo de drogas. Debido a la posibilidad de reacción cruzada, las cefalosporinas se deben usar con cautela en aquellos pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., penicilinas, cefamicinas, carbapenemas).

Los antibióticos sistémicos no se deben administrar por vía oral en pacientes con septicemia, estado de shock u otras enfermedades graves, porque estas afecciones pueden reducir o retrasar en gran medida la absorción gastrointestinal de la medicación. En estos casos, el fármaco se debe administrar por vía parenteral (de preferencia IV).

Efectos adversos

Los efectos adversos de las cefalosporinas no suelen ser preocupantes y su incidencia es relativamente reducida.

Pueden causar reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis, que se expresan con erupciones, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía o anafilaxia completa. El uso de cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad documentada a las penicilinas es tema de debate. Se estima que hasta el 15% de las personas hipersensibles a las penicilinas también lo son a las cefalosporinas. Se ignora la incidencia de reacciones cruzadas en pacientes veterinarios.

Las cefalosporinas por vía oral pueden causar efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea). La administración con una

pequeña cantidad de alimento puede contribuir a aliviar estos síntomas. Puesto que las cefalosporinas también alteran la flora intestinal, pueden producir diarrea asociada con antibióticos y promover la selección de cepas resistentes que se mantienen en el colon del animal (superinfección).

Si bien se ha documentado que las cefalosporinas (en especial la cefalotina) pueden ser nefrotóxicas, el riesgo de este efecto parece ser mínimo cuando se emplean en las dosis recomendadas en pacientes con función renal normal.

Las dosis elevadas o la administración muy prolongada de cefalosporinas se ha asociado con neurotoxicidad, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatitis, prueba de Coombs positiva, nefritis intersticial y necrosis tubular. Con la excepción de la necrosis tubular y la neurotoxicidad, estos efectos tienen un componente inmunológico.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las cefalosporinas atraviesan la placenta y no se ha establecido con firmeza si son seguras durante la gestación, aunque tampoco se documentaron problemas teratogénicos. No obstante, se deben emplear sólo cuando los beneficios potenciales superan a los riesgos. En pacientes humanos, la FDA categoriza a estas drogas como clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Las cefalosporinas pueden ser distribuidas hacia la leche pero es poco probable que eso conlleve mucho riesgo a las crías que están amamantando; es posible la presentación de diarrea.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis orales agudas de cefalosporinas no suelen causar problemas importantes además del malestar gastrointestinal, pero pueden ocasionar otros efectos (véase Efectos adversos).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefadroxil, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ PROBENECIDA. Bloquea competitivamente la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas aumentando, de esta manera, los niveles séricos y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

- Con la excepción de la cefotaxima, las cefalosporinas pueden causar falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se usa solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®), pero esto no ocurre cuando se emplean métodos con glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®).
- Las cefalosporinas (con excepción de la ceftazidima o cefotaxima) en dosis altas pueden causar falsas elevaciones de creatinina sérica o urinaria cuando se emplea la reacción de Jaffe.
- En las personas, en especial aquellos con azotemia, las cefalosporinas han causado resultados falsos positivos en la prueba de Coombs directa.
- Las cefalosporinas también pueden causar elevación espuria de 17-cetosteroides en orina.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 22 mg/kg 2 veces por día, oral. Las infecciones de piel y tejidos blandos requieren tratamiento durante un período mínimo de 3 días y las genitourinarias durante al menos 7 días. Una vez que el animal se encuentra afebril y asintomático, continuar el tratamiento durante 48 horas, por lo menos. Revaluar la terapia si no se observa respuesta a los 3 días de iniciada. La duración máxima del tratamiento es de 30 días (prospecto del producto; Cefa-Tabs® Fort Dodge).
- Para infecciones estafilocócicas susceptibles: 30 mg/kg/12 horas, oral (puede no ser suficiente para infecciones extraurinarias causadas por E. coli) (Campbell y Rosin, 1998).
- c) Para infección urinaria: 11-22 mg/kg/12 horas, oral, durante 7-30 días.
 - Para piodermia, infecciones cutáneas: 22-35 mg/kg/12 horas, oral, durante 3-30 días.
 - Para infecciones sistémicas, ortopédicas: 22 mg/kg/8-12 horas, oral, durante 30 días (Greene y Watson, 1998).
- d) 10 mg/kg/12 horas para infecciones grampositivas susceptibles; para infecciones gramnegativas susceptibles 30 mg/kg/8 horas (Aucoin, 2000).
- e) Para piodermia/otitis infecciosa: 22 mg/kg/12 horas, oral (Kwochka, 2002; Kwochka, 2003c).
- f) Para infección urinaria: 10-20 mg/kg/8 horas, oral. Para uretrocistítis aguda, la terapia es de 7-10 días; para casos crónicos se pueden necesitar hasta 4 semanas. Para pielonefritis, 4-8 semanas pueden ser adecuadas (Brovida, 2003, 2006).
- g) Para piodermias bacterianas superficiales y profundas: 22-33 mg/kg oral 2-3 veces por día (Beale y Murphy, 2006).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infección urinaria: 22 mg/kg/día, oral, durante 21 días o menos.
 - Para piodermia, infecciones cutáneas: 22-35 mg/kg/12 horas, oral, durante 3-30 días.
 - Para infecciones sistémicas, ortopédicas: 22 mg/kg/8-12 horas, oral, durante 30 días (Greene y Watson, 1998).
- b) 10 mg/kg /12 horas para infecciones grampositivas susceptibles; para infecciones gramnegativas susceptibles 30 mg/kg/8 horas (Aucoin, 2000).
- c) 22mg/kg/12 horas, oral (Lappin, 2002a).

HURONES:

Para infecciones susceptibles:

a) 15-20 mg/kg/12 horas, oral (Williams, 2000).

Controles

- Puesto que las cefalosporinas suelen asociarse con toxicidad mínima, en general el tratamiento sólo requiere la supervisión de la eficacia
- Los pacientes con disfunción renal pueden requerir controles renales más intensivos. En general, no es necesario determinar como rutina los niveles séricos o terapéuticos.

Química/Sinónimos

El cefadroxil, una cefalosporina semisintética, es un polvo cristalino de color blanco a blanco-amarillento soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. El producto comercial está disponible como monohidrato.

El cefadroxil también puede ser conocido como: BL-S578, cefadroxilum, cephadroxil, o MJF-11567-3; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El cefadroxil en tabletas, cápsulas y polvo para suspensión oral se debe almacenar a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases herméticos. Después de la reconstitución, la suspensión oral se mantiene estable durante 14 días en refrigerador (2-8 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Cefadroxil (polvo para suspensión oral): 50 mg/ml en frascos de 15 ml y 50ml (sabor naranja-piña); *Cefa-Drops*® (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos y felinos.

PRODUCTOSAPROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefadroxil (tabletas para uso oral): 1 g; Duricef® (Bristol-Myers Squibb); genérico; (Rx).

Cefadroxil (cápsulas para uso oral); 500 mg; Duricef® (Bristol-Myers Squibb); genérico; (Rx).

Cefadroxil (polvo para suspensión oral): 125 mg/5ml, 250 mg/5ml y 500 mg/5ml en frascos con 50, 75 y 100 ml; *Duricef*® (Bristol-Myers Squibb); (Rx).

CEFALEXINA

Keflex®

CEFALOSPORINA DE 1º GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- Cefalosporina de la generación para uso oral (disponible en formulación inyectable en otros países).
- Puede ser administrada con alimento (en especial si se producen disturbios digestivos).
- Los efectos adversos más probables son de naturaleza gastrointestinal; las reacciones de hipersensibilidad son posibles.
- Se puede necesitar la disminución de la dosis en la insuficiencia renal.

Usos/Indicaciones

No hay productos de cefalexina aprobados para empleo veterinario en los Estados Unidos. De cualquier manera, ha sido utilizada en la práctica clínica en caninos, felinos, equinos, conejos, hurones y aves, en particular para infecciones por *Staphylococcus* susceptibles.

Farmacología/Acciones

Como cefalosporina de la generación, la cefalexina exhibe actividad contra las bacterias generalmente cubiertas por esta clase. Las cefalosporinas por lo regular son bactericidas contra los microorganismos susceptibles y operan inhibiendo la síntesis de mucopéptidos en la pared celular, dando lugar a la formación de una barrera defectuosa y a un esferoplasto sin estabilidad osmótica. El mecanismo exacto para este efecto no se ha determinado en forma

definitiva, pero los antibióticos beta-lactámicos demostraron unirse, dentro de la membrana citoplasmática bacteriana, a varias enzimas (carboxipeptidasas, transpeptidasas, endopeptidasas) que participan en la síntesis de la pared celular. Las diferentes afinidades que tienen los diversos antibióticos beta-lactámicos por estas enzimas (también conocidas como proteínas ligadoras de penicilina; PBP) ayudan a comprender las diferencias en los espectros de actividad de estas drogas que no son explicadas por la influencia de las beta-lactamasas. Similar a otros antibióticos beta-lactámicos, las cefalosporinas en general se consideran más eficaces contra microorganismos en multiplicación activa.

Si bien pueden existir diferencias en las concentraciones inhibitorias mínimas para cada una de las cefalosporinas de 1ª generación, sus espectros de actividad son bastante similares. En líneas generales, poseen excelente cobertura contra la mayoría de las bacterias grampositivas y actividad variable a escasa contra muchos patógenos gramnegativos. Estas drogas son muy activas in vitro contra los estreptococos de los grupos A beta-hemolítico, B D no enterocócico (S. bovis), Staphylococcus intermedius y aureus, Proteus mirabilis y algunas cepas de E. coli, Klebsiella spp, Actinobacillus, Pasteurella, Haemophilus equigenitalis, Shigella y Salmonella. Con la excepción de Bacteroides fragilis, la mayoría de los anaerobios son muy susceptibles a las drogas de 1ª generación. Muchas especies de corinebacterias son susceptibles, pero Corynebacterium (Rhodococcus) equi suele ser resistente. Las cepas de Staphylococcus epidermidis por lo usual son sensibles a las drogas de 1ª generación parenterales, pero pueden tener susceptibilidades variables a las formulaciones orales. Los siguientes microorganismos por lo regular son resistentes a los agentes de 1º generación: grupo D de estreptococos/enterococos (S. faecalis, S. faecium), estafilococos resistentes a la meticilina, y las especies de Proteus indol-positivo, Pseudomonas, Enterobacter, Serratia y Citrobacter.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la cefalexina muestra una absorción rápida y completa en las personas. La cefalexina (base) debe ser convertida en clorhidrato antes de que pueda suceder la absorción y, por lo tanto, ésta puede ser retardada. Existe disponible en el comercio una formulación con clorhidrato de cefalexina para uso oral que en apariencia se absorbe con mayor rapidez, pero la importancia clínica de esto es dudosa. El alimento, al parecer, tiene escaso impacto sobre la absorción.

En un estudio llevado a cabo en perros y gatos (Silley y col., 1988), los niveles séricos máximos alcanzaron los 18,6 mg/ml casi 1,8 horas después de una dosis oral media de 12,7 mg/kg en caninos mientras que en los gatos alcanzó el nivel de 18,7 mg/ml 2,6 horas después de una dosis oral de 22,9 mg/kg. En ambas especies las vidas medias de eliminación variaron de 1 a 2 horas y la biodisponibilidad fue de casi el 75% luego de la administración oral.

En los caballos, la administración oral de cefalexina tiene baja biodisponibilidad (aproximadamente, 5%) y una corta vida media plasmática (alrededor de 2 horas) pero a una dosis de 30 mg/kg oral cada 8 horas se alcanzaron suficientes niveles plasmáticos e intersticiales para el tratamiento de bacterias grampositivas (CIM \leq 5 mg/ml) (Davis, Salmon y col., 2005).

En el Reino Unido, una suspensión oleosa de la sal sódica (*Ceporex*® Injection –Glaxovet) está disponible para empleo IM o SC en animales. En los terneros, la sal sódica tuvo una biodisponibilidad del 74% después de la inyección IM y una vida media sérica de casi 90 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las cefalosporinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Dado que puede haber reactividad cruzada, utilizar cefalosporinas con cautela en pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., penicilinas, cefamicinas, carbapenemas).

Los antibióticos sistémicos orales no deberían ser administrados en pacientes con septicemia, estado de shock u otros procesos graves, porque la absorción gastrointestinal del medicamento puede estar sensiblemente retrasada o disminuida. Para tales circunstancias se indican las vías parenterales (de preferencia la IV).

Efectos adversos

Los efectos adversos observados con la administración de cefalosporinas no son, por lo general, importantes y tienen una relativa baja frecuencia de presentación.

Además de los efectos adversos listados más adelante, se ha informado que la cefalexina causó salivación, taquipnea y excitabilidad en perros, y emesis y fiebre en gatos. La nefrotoxicidad rara vez se produce durante la terapia con cefalexina, pero los pacientes con disfunción renal, que reciben otras drogas nefrotóxicas o que son gerontes pueden ser más susceptibles. La nefritis intersticial, una reacción de hipersensibilidad, fue documentada con muchas de las cefalosporinas, incluida la cefalexina. La incidencia de estos efectos es desconocida.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y pueden expresarse como erupción, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía o anafilaxia completa. El empleo de las cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad documentada a los antibióticos penicilínicos es controvertido. En las personas, se calcula que el 1-15% de los casos con hipersensibilidad a la penicilina también lo serán a las cefalosporinas. La incidencia de reactividad cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Cuando se administran por vía oral, las cefalosporinas pueden inducir efectos gastrointestinales (anorexia, vómito, diarrea). La administración de la droga con un poco de comida puede amortiguar estos síntomas. Dado que las cefalosporinas también pueden alterar la flora entérica, pueden ocurrir la diarrea asociada a antibiótico, así como también la proliferación de bacterias resistentes con residencia en el colon.

Rara vez, la cefalexina fue incriminada como etiología de necrólisis epidérmica tóxica en felinos.

Si bien se ha demostrado que las cefalosporinas (en particular la cefalotina) tienen la posibilidad de ocasionar nefrotoxicidad con las dosis utilizadas clínicamente en pacientes con función renal normal, los riesgos para este efecto adverso en apariencia son mínimos.

Las dosis elevadas o el uso muy prolongado se han vinculado con neurotoxicidad, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatitis, reacción de Coombs positiva, nefritis intersticial y necrosis tubular. Excepto por la necrosis tubular y la neurotoxicidad, estos efectos tienen un componente inmunológico.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las cefalosporinas atraviesan la placenta y su utilización segura durante la gestación aún no se ha establecido con firmeza, aunque tampoco se documentaron problemas teratogénicos asociados con estos fármacos. No obstante, sólo deben emplearse cuando los beneficios potenciales superan a los riesgos. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostra-

ron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Pequeñas cantidades de cefalexina pueden ser distribuidas hacia la leche materna; podría afectar la flora intestinal en los neonatos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis de cefalosporinas orales agudas no tienden a causar problemas significativos más allá de la disfunción digestiva, pero otros efectos son factibles (véase Efectos adversos).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefalexina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ PROBENECIDA. Bloquea competitivamente la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas aumentando así los niveles séricos y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

- Excepto por la cefotaxima, las cefalosporinas pueden causar resultados falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se emplea solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Los análisis que utilizan glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectados por las cefalosporinas.
- Cuando se emplea la reacción de Jaffe para medir creatinina en suero u orina, las cefalosporinas (no ceftazidima o cefotaxima) en dosis elevadas pueden incrementar los valores en forma artificial.
- En pacientes humanos, en particular azotémicos, las cefalosporinas produjeron resultados positivos falsos en la reacción de Coombs directa. Las cefalosporinas también pueden aumentar falsamente los valores de los 17-cetosteroides en orina.

Posologías

E CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones estafilocócicas susceptibles: 30 mg/kg/12 horas oral (la dosis puede no ser adecuada para infecciones extraurinarias causadas por E. coli) (Campbell y Rosin, 1998)
- b) Para piodermia: 22-35 mg/kg/12 horas oral o 22 mg/kg/8 horas oral.

Para infecciones respiratorias: 20-40 mg/kg/8 horas oral.

Para infecciones de tejidos blandos: 30-50 mg/kg/12 horas oral.

Para infecciones sistémicas: 25-60 mg/kg/8 horas oral.

Para infecciones ortopédicas: 22-30 mg/kg/6-8 horas oral durante 28 días.

Para las dosificaciones recién expuestas, la pauta para la duración del tratamiento es mantenerlo durante 5-7 días más allá de la resolución clínica o de preferencia con cultivos negativos (Greene y Watson, 1998).

 c) Para infecciones por grampositivos: 22 mg/kg/12 horas oral.

Para infecciones por gramnegativos: 30 mg/kg oral 3 veces por día (Aucoin, 2000).

- d) Para otitis infecciosa: 22 mg/kg/12 horas, oral (Kwochka, 2002).
- e) Para piómetra/metritis: 10-30 mg/kg/8-12 horas, oral (Freshman, 2002a).
- f) Para infección urinaria: 30-40 mg/kg/8 horas, oral. Para uretrocistitis aguda, la duración del tratamiento es de 7-10 días, para casos crónicos se pueden necesitar hasta 4 semanas. Para pielonefritis, 4-8 semanas pueden ser adecuadas (Brovida, 2003).
- g) Para neonatos: 10-30 mg/kg/8-12 horas, oral (en neonatos débiles utilizar sonda gástrica) (Freshman, 2002b).
- h) Para la celulitis juvenil en cachorros de 3-16 semanas: 20 mg/kg/8 horas, oral (Macintire, 2004).
- i) Para piodermia recurrente: 22 mg/kg/12 horas oral (usar cada 8 horas en la piodermia profunda) (Hillier, 2006b).
- j) Para las piodermias superficiales y profundas: 22-33 mg/kg oral, 2-3 veces por día (Beale y Murphy, 2006).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones de tejidos blandos: 30-50 mg/kg/12 horas oral.
 - Para infecciones sistémicas: 35 mg/kg/6-8 horas oral.
 - Para las dosificaciones previas, la pauta para la duración del tratamiento es mantenerlo durante 5-7 días más allá de la resolución clínica o de preferencia con cultivos negativos (Greene y Watson, 1998).
- b) 22 mg/kg/8 horas oral; administrar con alimento si ocurre la disfunción gastrointestinal (Vaden y Papich, 1995).
- c) Para infecciones por grampositivos: 22 mg/kg/12 horas oral.
- d) Para infecciones por gramnegativos: 30 mg/kg oral 3 veces por día (Aucoin, 2000).
- e) 20-40 mg/kg/8 horas, oral (Lappin, 2002a).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 11-22 mg/kg/8 horas oral (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Cobayos: 50 mg/kg/24 horas IM (Adamcak y Otten, 2000).

HURONES:

Para infecciones susceptibles:

a) 15-25 mg/kg, oral, 2-3 veces por día (Williams, 2000).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 30 mg/kg/8 horas, oral, (Davis, Salmon y col., 2005).
- b) 22-33 mg/kg/6 horas, oral, (Brumbaugh, 1987).

AVES:

Para infecciones susceptibles:

- a) 35-50 mg/kg, oral, 4 veces por día (empleando suspensión);
 la mayoría de las formulaciones son bien aceptadas (Clubb, 1986).
- b) 40-100 mg/kg/6 horas, oral, (Hoeffer, 1995).
- Rátidas: 15-22 mg/kg, oral, 3 veces por día. Para megabacteriosis: 50 mg/kg, oral, 4 veces por día durante 5 días. (Jenson, 1998).

Controles

■ Como el empleo de las cefalosporinas por lo usual se asocia con toxicidad mínima, la supervisión por eficacia suele ser todo lo que es requerido.

■ Los pacientes con función renal disminuida, pueden necesitar una vigilancia renal intensificada. La medición de los niveles séricos y terapéuticos no se realiza como rutina con estos agentes.

Química/Sinónimos

La cefalexina (como monohidrato), una cefalosporina oral semisintética, se presenta como polvo cristalino blanco a blanquecino. Es levemente soluble en agua y prácticamente insoluble en alcohol.

La cefalexina también es conocida como: 66873 o cefalexinum; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

La cefalexina en tabletas, cápsulas y polvo para suspensión oral debe ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C) en recipientes herméticos. Después de la reconstitución, la suspensión oral es estable durante 2 semanas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefalexina cápsulas con 250, 333, 500 y 750 mg; tabletas con 250 y 500 mg; *Keflex*® (Advancis); genérico; (Rx).

Cefalexina polvo para suspensión oral de 125 mg/5 ml y 250 mg/5 ml (después de la reconstitución) en 100 y 200 ml; *Keflex*® (Advancis); genérico; (Rx).

CEFAPIRINA SÓDICA CEFAPIRINA BENZATÍNICA

Cefa-Lak®, Cefa-Dri®

CEFALOSPORINA DE 1º GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- Cefalosporina de la generación para uso intramamario.
- ▶ Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad.
- ▶ Mirar los tiempos de retiro.

Usos/Indicaciones

En los Estados Unidos, ya no se comercializan productos con cefapirina para uso parenteral.

Un producto intramamario de cefapirina sódica (*Cefa-Lak®*, *ToDAY®* – Fort Dodge) está aprobado para empleo en el tratamiento de la mastitis en vacas lactantes y una cefapirina benzatínica (*Cefa-Dri®*, *ToMORROW®* – Fort Dodge) para vacas secas.

Farmacología/Acciones

Como cefalosporina de 1ª generación, la cefapirina exhibe actividad contra los microorganismos usualmente cubiertos con esta clase. Un disco de cefalotina suele ser utilizado para determinar la susceptibilidad bacteriana a este antibiótico cuando se emplea el procedimiento de Kirby-Bauer. Por lo general, las cefalosporinas son bactericidas contra los microorganismos susceptibles y operan inhibiendo la síntesis de mucopéptidos en la pared celular, conduciendo al desarrollo de una barrera defectuosa y a un esferoplasto sin estabilidad osmótica. El mecanismo exacto para este efecto no

se ha determinado en forma definitiva, pero los antibióticos betalactámicos demostraron unirse a varias enzimas, dentro de la membrana citoplasmática bacteriana (carboxipeptidasas, transpeptidasas, endopeptidasas), que participan en la síntesis de la pared celular. Las diferentes afinidades que tienen los diversos antibióticos beta-lactámicos por estas enzimas (también conocidas como proteínas ligadoras de penicilina; PBP) ayudan a comprender las diferencias en los espectros de actividad de estas drogas que no son explicadas por la influencia de las beta-lactamasas. Similar a otros antibióticos beta-lactámicos, las cefalosporinas en general se consideran más eficaces contra microorganismos en multiplicación activa.

Farmacocinética

Cuando se utiliza en los bovinos por vía sistémica, el volumen aparente de distribución informado es 0,335-0,399 L/kg; la depuración corporal total es de 12,66 ml/minuto/kg y la vida media de eliminación sérica es de 64-70 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las cefalosporinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Dado que puede haber reactividad cruzada, utilizar cefalosporinas con cautela en pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., penicilinas, cefamicinas, carbapenemas).

Efectos adversos

Los efectos adversos con las cefalosporinas no suelen ser importantes y su frecuencia de presentación es relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir con la infusión intramamaria. Aquellas reacciones no relacionadas con la dosis también pueden presentarse con estos agentes y se pueden manifestar como erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía o anafilaxia completa. El empleo de las cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad documentada a los antibióticos penicilínicos es controvertido. En pacientes humanos, se calcula que el 1-15% de los casos con hipersensibilidad a la penicilina también lo serán a las cefalosporinas. La incidencia de reactividad cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las cefalosporinas demostraron atravesar la placenta y su utilización segura durante la gestación no fue establecida con firmeza, pero no se registraron problemas teratogénicos vinculados con estas drogas. Véase la información brindada en el prospecto.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No es de esperar la presentación de efectos clínicos pero si se la usa a dosis o a frecuencias más altas que las aprobadas, los tiempos de retiro pueden ser prolongados.

Interacciones medicamentosas

No hay interacciones significativas cuando se la usa por la vía intramamaria.

Consideraciones de laboratorio

No hay consideraciones significativas cuando se la usa por la vía intramamaria.

Posologías

BOVINOS:

Para mastitis:

 a) Vacas lactantes (Cefa-Lak®): después de ordeñar, limpiar y secar el pezón. Topicar el extremo del pezón con alcohol y

- dejarlo secar. Insertar la punta de la jeringa en el canal del pezón; empujar el émbolo hasta instilar todo el contenido. Masajear el cuarto y no ordeñar durante 12 horas. Puede repetirse la dosis cada 12 horas (instrucciones en el prospecto; *Cefa-Lak®* Fort Dodge).
- b) Vacas secas (*Cefa-Dri*®): mismas directivas, pero se realiza en el momento de secar y no más allá de 30 días antes del parto (instrucciones en el prospecto; *Cefa-Dri*® – Fort Dodge).

Controles

- Debido a que las cefalosporinas tienen mínima toxicidad asociada con su uso, el control de la eficacia es, la mayoría de las veces, todo lo necesario.
- Los pacientes con disminución de la función renal pueden requerir un mayor control de la función renal. La determinación de los niveles séricos y terapéuticos de la droga no se controla como rutina con estos agentes.

Química/Sinónimos

La cefapirina sódica, una cefalosporina semisintética intramamaria inyectable, se presenta como un polvo cristalino, blanco a blanquecino, con olor tenue. Es muy soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. Cada gramo de la inyección contiene 2,36 mEq de sodio. Después de la reconstitución, la solución inyectable tiene un pH de 6,5-8,5.

La cefapirina sódica también puede ser conocida como: BL-P-1322, cefapirin, cefapirinum natricum, *Brisfirina®*, *Cefa-Dri®*, *Cefa-Lak®*, *Cefaloject®*, *Cefatrex®*, *Lopitrex®*, *Piricef®*, *ToDAY®* o *ToMORROW®*.

Almacenamiento/Estabilidad

Las jeringas con cefapirina para administración intramamaria deben ser almacenadas a temperatura ambiente controlada (15-30 °C); evitar el excesivo calor.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Cefapirina sódica (en tubo para mastitis): 200 mg de cefapirina en un tubo con 10 ml; ToDAY® (Fort Dodge), *Cefa-Lak*® (Fort Dodge); (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en vacas lecheras lactantes. Retiro en leche = 96 horas; retiro para faena = 4 días.

Cefapirina benzatínica (en tubo para mastitis); 300 mg de cefapirina en tubos con 10 ml; *ToMORROW®* (Fort Dodge), *Cefa-Dri®* (Fort Dodge); (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en vacas lecheras secas. Retiro en leche = 72 horas después del parto y no debe ser administrada dentro de los 30 días de la parición; retiro para faena = 42 días.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

CEFAZOLINA SÓDICA

Ancef®, Kefzol®, Zolicef®

CEFALOSPORINA DE 1ª GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- Cefalosporina de la generación para administración parenteral.
- ▶ Puede causar reacciones de hipersensibilidad.
- La inyección IM es dolorosa; administrar por vía IV en 3-5 minutos (o más).
- Los pacientes con insuficiencia renal pueden requerir reducción de la dosis.

Usos/Indicaciones

En los Estados Unidos no se dispone de productos con cefazolina aprobados para uso veterinario, pero se la ha empleado en la práctica clínica en diversas especies en situaciones que requieren una cefalosporina de 1ª generación inyectable. Es utilizada para la profilaxis quirúrgica y para diversas infecciones sistémicas (incluyendo ortopédicas, tejidos blandos, sepsis) causadas por bacterias susceptibles. Lo más común es administrarla cada 6-8 horas por vía parenteral pero se están desarrollando protocolos de infusión intravenosa a velocidad constante, ya que es un antibiótico dependiente del tiempo (por encima de la concentración inhibitoria mínima), y las concentraciones en suero/tejidos pueden permanecer por encima de la concentración inhibitoria mínima.

Farmacología/Acciones

La cefazolina es una cefalosporina de 1ª generación activa contra las bacterias cubiertas por esta clase de antibióticos. Por lo general, las cefalosporinas de 1ª generación son bactericidas y actúan por inhibición de la síntesis de la pared celular.

A pesar de que puede haber diferencias en la concentración inhibitoria mínima de las distintas cefalosporinas de 1ª generación, sus espectros de actividad son bastante similares. En líneas generales, poseen una excelente cobertura contra la mayoría de las bacterias grampositivas y actividad variable a escasa contra muchos patógenos gramnegativos. Estas drogas son muy activas in vitro contra los estreptococos de los grupos A β-hemolítico y B, y grupo D no enterocócico (S. bovis), Staphylococcus intermedius y aureus, Proteus mirabilis y algunas cepas de E. coli, Klebsiella spp, Actinobacillus, Pasteurella, Haemophilus equigenitalis, Shigella y Salmonella. Con la excepción de Bacteroides fragilis, la mayoría de los anaerobios son muy susceptibles a las drogas de 1ª generación. Muchas especies de corinebacterias son susceptibles, pero Corynebacterium (Rhodococcus) equi suele ser resistente. Las cepas de Staphylococcus epidermidis por lo usual son sensibles a las drogas de 1ª generación parenterales, pero pueden tener susceptibilidades variables a las formulaciones orales. Los siguientes microorganismos por lo regular son resistentes a los agentes de 1ª generación: grupo D de estreptococos/enterococos (S. faecalis, S. faecium), estafilococos resistentes a la meticilina, y las especies de Proteus indol-positivo, Pseudomonas, Enterobacter, Serratia y Citrobacter.

Farmacocinética

La cefazolina no tiene absorción apreciable tras su administración oral y sólo alcanza niveles séricos terapéuticos si se administra por vía parenteral. El fármaco absorbido se excreta sin cambios en la orina. La vida media de eliminación puede prolongarse en gran medida en pacientes con reducción marcada de la función renal.

En los perros, los niveles máximos ocurren alrededor de 30 minutos después de la administración IM. El volumen de distribución aparente en estado estable es de 700 ml/kg, la depuración corporal total de 10,4 ml/kg/minuto y la vida media de eliminación sérica es de 48 minutos. Alrededor del 64% de la depuración se atribuye a secreción tubular renal. El 16-28% se une a las proteínas plasmáticas.

En los caballos, el volumen de distribución aparente en estado estable es de 190 ml/kg, la depuración corporal total es de 5,5 ml/kg/minuto y la vida media de eliminación sérica es de 38 minutos cuando se administra por vía IV y de 84 minutos después de una dosis IM (músculos glúteos). El 4-8% se une a las proteínas plasmáticas. Es esperable que la administración de probenecida altere la cinética de la cefazolina, que tiene secreción tubular significativa. Un estudio realizado en caballos (Donecker, Sams y Ashcroft, 1986) no halló ningún efecto, pero el autor llegó a la conclusión que la dosis de probenecida pudo haber sido subterapéutica para esta especie.

En terneros, el volumen de distribución es de 165 ml/kg y la vida media de eliminación terminal es de 49-99 minutos posterior a la administración IM.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las cefalosporinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Debido a la posibilidad de reacción cruzada, las cefalosporinas se deben usar con cautela en pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., penicilinas, cefamicinas, carbapenemas).

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar un ajuste de la dosis.

Efectos adversos

Los efectos adversos de las cefalosporinas no suelen ser graves ni frecuentes.

Pueden causar reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis, que se ponen de manifiesto por erupciones, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía o anafilaxia completa. El uso de cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad documentada a las penicilinas es tema de debate. Se estima que el 1-15% de las personas hipersensibles a las penicilinas también lo son a las cefalosporinas. Se ignora la incidencia de reacciones cruzadas en pacientes veterinarios.

Las cefalosporinas pueden causar dolor en el sitio de inyección IM, aunque este efecto es menor con la cefazolina que con otros agentes. También pueden provocar abscesos estériles u otras reacciones hísticas locales graves, pero estos efectos son muy poco frecuentes. La administración IV de estos fármacos también puede causar tromboflebitis.

Si bien se ha documentado que las cefalosporinas (en particular la cefalotina) pueden ser nefrotóxicas, el riesgo de este efecto parece ser mínimo cuando se emplean en las dosis recomendadas en pacientes con función renal normal.

Las dosis elevadas o la administración muy prolongada de cefalosporinas se han asociado con neurotoxicidad, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatitis, prueba de Coombs positiva, nefritis intersticial y necrosis tubular. Con la excepción de la necrosis tubular y la neurotoxicidad, estos efectos tienen un componente inmunológico. La cefazolina puede tener mayor tendencia que otras cefalosporinas a inducir convulsiones en dosis muy elevadas.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las cefalosporinas atraviesan la placenta y no se ha establecido con firmeza si son seguras durante la gestación, aunque no se documentaron efectos teratogénicos. No obstante, se deben usar sólo cuando los beneficios potenciales superan a los riesgos. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

La cefazolina es distribuida en la leche y podría alterar la flora intestinal neonatal. Usar con cautela en las madres en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis de cefalosporinas no suelen causar problemas importantes, pero pueden ocasionar otros efectos (véase Efectos adversos). Dosis muy altas dadas por vía IV podrían causar convulsiones.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefazolina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS NEFROTÓXICAS. El uso concurrente por vía parenteral de aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas (por ej., anfotericina B) con las cefalosporinas es algo controvertido. Las cefalosporinas podrían causar nefrotoxicidad aditiva cuando son usadas con estas medicaciones; sin embargo, esta interacción sólo ha sido bien documentada con la cefaloridina (no se comercializa más). No obstante, usar con cautela.
- PROBENECIDA. Bloquea competitivamente la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas aumentando así los niveles séricos y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

- Con la excepción de la cefotaxima, las cefalosporinas pueden causar determinaciones de glucosa en orina falsas positivas cuando se usa solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®), pero esto no ocurre cuando se emplean métodos con glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®).
- Las cefalosporinas (con excepción de la ceftazidima o cefotaxima) en dosis altas pueden causar falsas elevaciones de la concentración sérica o urinaria de creatinina cuando se emplea la reacción de laffe.
- En las personas, en especial en aquellos con azotemia, las cefalosporinas han causado resultados falsos positivos de la prueba de Coombs directa.
- Las cefalosporinas también pueden ocasionar elevación artificial de los 17-cetosteroides en orina.

Posologías

Nota: la inyección IM se debe aplicar en una masa muscular de gran tamaño. Las inyecciones IV deben aplicarse durante un período no menor de 3-5 minutos.

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) Para la profilaxis quirúrgica: procedimientos ortopédicos: 20 mg/kg, IV, en la inducción seguido por 20 mg/kg, IV, cada 90 minutos, hasta efectuar la síntesis. Cirugía de teji-

- dos blandos: 20 mg/kg, IV, al iniciar la intervención seguido por una segunda dosis de 20 mg/kg, SC, 6 horas más tarde (Trepanier, 2003).
- Para infecciones por grampositivos: 10 mg/kg/8 horas, IV o IM; 10-30 mg/kg/8 horas, IV.
 - Para infecciones por gramnegativos: 30 mg/kg, IM o SC; 10-30 mg/kg/8 horas IV (Aucoin, 2000).
- c) Para sepsis: 20-25 mg/kg/4-8 horas, IV (Hardie, 2000).
- d) Para profilaxis quirúrgica: 8 mg/kg IV, inmediatamente antes y durante la cirugía con 1 hora de diferencia o 20-22 mg/kg IV, momentos antes y durante la cirugía con 2 horas de diferencia.

Para infecciones sistémicas: 5-25 mg/kg/6-8 horas, IM o IV, durante el tiempo que sea necesario.

Para infecciones ortopédicas: 22 mg/kg/6-8 horas, IM, IV o SC durante 7 días o menos.

Para sepsis, bacteriemia: 15-25 mg/kg/4-8 horas, IM, IV o SC durante 7 días o menos (Greene y Watson, 1998).

e) Para infecciones en neonatos: 10-30 mg/kg/8 horas IV o intraósea (Kampschmidt, 2006).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones por grampositivos: 10 mg/kg/8 horas, IV o IM; 10-30 mg/kg/8 horas, IV.
 - Para infecciones por gramnegativos: 30 mg/kg, IM o SC; 10-30 mg/kg/8 horas, IV (Aucoin, 2000).
- b) Para la profilaxis quirúrgica: procedimientos ortopédicos: 20 mg/kg, IV, en la inducción seguido por 20 mg/kg, IV, cada 90 minutos, hasta efectuar la síntesis. Cirugía de tejidos blandos: 20 mg/kg, IV, al iniciar la intervención seguido por una segunda dosis de 20 mg/kg, SC, 6 horas más tarde (Trepanier, 2003).
- c) Para sepsis: 20-25 mg/kg/4-8 horas, IV (Hardie, 2000).
- d) Para infecciones sistémicas: 33 mg/kg/8-12 horas, IM o IV, durante el tiempo que sea necesario (Greene y Watson, 1998).
- e) 20-25 mg/kg/8 horas, IM o IV (Lappin, 2002a).
- f) Para infecciones en neonatos: 10-30 mg/kg/8 horas IV o intraósea (Kampschmidt, 2006).

■ EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 25 mg/kg/6 horas, IV, IM (Bertone, 2003b).
- b) 25 mg/kg/6-8 horas IV, IM (Papich, 2003a).
- c) Potrillos: 20 mg/kg/8-12 horas, IV (Caprile y Short, 1987; Brumbaugh, 1999).
- d) Neonatos: 15-20 mg/kg/8 horas IV (Magdesian, 2003).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

a) Quelonios: 22 mg/kg/24 horas, IM (Johnson, 2002).

Controle

- Como las cefalosporinas suelen producir toxicidad mínima, en general el tratamiento sólo requiere la supervisación de la eficacia.
- Los pacientes con disfunción renal pueden requerir controles renales más intensivos. En general, no es necesario determinar los niveles séricos o terapéuticos.

Química/Sinónimos

La cefazolina sódica, una cefalosporina semisintética inyectable, se encuentra como polvo cristalino o sólido liofilizado, de color blanco a blanquecino, inodoro o con olor suave. Se disuelve libremente en agua y es muy poco soluble en alcohol. Cada gramo de la preparación inyectable contiene 2 mEq de sodio. Después de la reconstitución, la solución inyectable tiene pH de 4,5-6 y adopta una coloración amarillenta a amarilla.

La cefazolina sódica también es conocida por los siguientes sinónimos: 46083, cefazolinum natricum, cephazolina sodio o SKF-41558; existen numerosas denominaciones comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La cefazolina sódica en polvo para inyección y en solución inyectable se deben proteger de la luz. El polvo para inyección se debe almacenar a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar las temperaturas superiores a 40 °C. La solución inyectable se debe congelar a temperatura no superior a –20 °C.

Después de la reconstitución, la solución se mantiene estable durante 24 horas a temperatura ambiente y 96 horas en refrigerador. La solución reconstituida y congelada de inmediato a –20 °C en el envase original se mantiene estable durante un mínimo de 12 semanas.

Los siguientes fármacos y soluciones son compatibles con cefazolina: aminoácidos al 4,25%/dextrosa al 25%, dextrosa al 5% en agua con Ringer, dextrosa al 5% en agua en solución de Ringer lactato, dextrosa al 5% en agua en cloruro de sodio al 0,2-0,9%, dextrosa al 5% en agua, dextrosa al 10% en agua, Ringer para inyección, solución de Ringer lactato para inyección, solución salina normal, metronidazol, clorhidrato de verapamilo y vitaminas del complejo B.

Las siguientes medicaciones y soluciones son incompatibles o compatibles sólo en situaciones específicas con cefazolina: sulfato de amikacina, amobarbital sódico, ácido ascórbico para inyección, sulfato de bleomicina, cloruro/gluconato de calcio, clorhidrato de cimetidina, gluceptato de eritromicina, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de oxitetraciclina, pentobarbital sódico, sulfato de polimixina B, clorhidrato de tetraciclina y complejo de vitaminas B y C para inyección.

La compatibilidad depende del pH, la concentración, la temperatura y los diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias específicas o a farmacéuticos hospitalarios para obtener más información.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefazolina sódica (polvo para inyección): 500 mg, y 1, 5, 10 y 20 g; genéricos (Apothecon); (Rx).

Cefazolina sódica (para infusión IV): 500 mg, 1 g, en envases plásticos con 50 ml o bolsas dobles; *Ancef*® (SKB); (Rx).

CEFEPIMA, CLORHIDRATO DE

Maxipime®

CEFALOSPORINA DE 4º GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- ▶ Cefalosporina de 4ª generación para uso inyectable, más activa contra algunas bacterias gramnegativas y grampositivas que las de 3ª generación.
- Puede ser útil para el tratamiento de potrillos y perros neonatos con infecciones graves.
- Limitada experiencia clínica en medicina veterinaria.
- Los efectos adversos observados con mayor frecuencia en los pequeños animales o en los potrillos estarían relacionados con el tracto gastrointestinal (diarrea).
- ▶ El tratamiento puede ser muy costoso.

Usos/Indicaciones

La cefepima es una cefalosporina semisintética de 4ª generación con realce de la actividad contra muchas bacterias gramnegativas y grampositivas. Puede ser útil para el tratamiento de infecciones graves en perros y potrillos, en particular cuando los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas u otras drogas beta-lactámicas utilizadas con mayor frecuencia son inefectivas o están contraindicadas.

Farmacología/Acciones

La cefepima, como otras cefalosporinas, suele ser bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular. Se la clasifica como una cefalosporina de 4ª generación implicando una mayor actividad contra bacterias gramnegativas (en particular contra *Pseudomonas*) y una mejor actividad contra muchas grampositivas, en comparación con lo visto con las cefalosporinas de 3ª generación. Penetra con rapidez en las bacterias gramnegativas y se dirige a las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP). No induce con facilidad a las beta-lactamasas y es muy resistente a la hidrólisis ejercida por estas enzimas.

La cefepima tiene actividad contra muchos aerobios grampositivos, incluyendo muchas especies y cepas de estafilococos y estreptococos. No es clínicamente efectiva en el tratamiento de infecciones causadas por enterococos, *L. monocytogenes* o estafilococos resistentes a la meticilina.

Tiene buena actividad contra muchas bacterias gramnegativas y tiene mejor actividad que otras cefalosporinas contra muchas enterobacterias, incluyendo *Enterobacter* spp, *E. coli, Proteus* spp y *Klebsiella*. Su actividad contra *Pseudomonas* es similar a la de la ceftazidima, o algo inferior a ésta.

La cefepima también actúa contra ciertos microorganismos atípicos como aquellos del complejo *Mycobacterium avium-intra-cellulare*.

Algunos anaerobios son sensibles a esta droga pero los clostridios y los bacteroides no lo son.

Para más información sobre la farmacología de las cefalosporinas y su espectro de actividad dirigirse a la monografía de otras Cefalosporinas.

Farmacocinética

La cefepima no tiene absorción gastrointestinal y debe ser administrada por vía parenteral. En los perros, el volumen de distribución en estado estable es, aproximadamente, 0,14 L/kg, la vida media de eliminación es 1,1 hora y la depuración es 0,13 L/kg/hora.

En los potrillos neonatos, el volumen de distribución en estado estable es, cercano a 0,18 L/kg, la vida media de eliminación es 1,65 horas y la depuración es 0,08 L/kg/hora.

En las personas, el volumen de distribución se, aproxima a 18 L en los adultos; el 20% de la droga se une a las proteínas plasmáticas. La vida media de eliminación es de 2 horas, aproximadamente. Alrededor del 85% de una dosis es excretado sin sufrir cambios en la orina; menos del 1% es metabolizado.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se dispone de información específica en pacientes veterinarios. La cefepima está contraindicada en personas hipersensibles a ella o a otras cefalosporinas. Se recomienda efectuar un ajuste de la dosis en las personas con grave deterioro de la función renal.

Efectos adversos

Como el uso de la cefepima en los animales ha sido muy limitado, no se ha determinado aún un perfil completo de los efectos adversos.

Hay algunos informes de perros y potrillos que presentaron heces blandas o diarrea después de recibir cefepima. Las inyecciones IM pueden ser dolorosas (efecto disminuido por el uso de lidocaína al 1% como diluyente).

La mayoría de las personas toleran bien este fármaco. La inflamación en el sitio de inyección y la erupción cutánea se presentan en, aproximadamente, el 1% de los pacientes tratados. Los efecto gastrointestinales (dispepsia, diarrea) ocurren en menos del 1%. Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia, son posibles. Rara vez los pacientes con disfunción renal que están recibiendo cefepima sin ajuste de dosis podrán desarrollar efectos neurológicos (véase Sobredosificación).

Seguridad en reproducción y lactancia

Estudios realizados en ratonas, ratas y conejas preñadas no demostraron ningún peligro para el feto. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

La cefepima ingresa a la leche materna en muy bajas concentraciones. Aunque es probable que sea segura para las crías que están amamantando, la posibilidad de causar efectos adversos no puede descartarse, en particular las alteraciones de la flora intestinal con la resultante diarrea.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica sobre toxicidad aguda en pacientes veterinarios.

Las personas con deterioro de la función renal que recibieron una sobredosis inadvertida han desarrollado encefalopatía, convulsiones y excitabilidad neuromuscular.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefepima, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

AMINOGLUCÓSIDOS. Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad: controlar la función renal.

Consideraciones de laboratorio

- Cefepima puede causar determinaciones de glucosa en orina falsas positivas cuando se usa solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, *Clinitest*®), pero esto no ocurre cuando se emplean métodos con glucosa oxidasa (*Tes-Tape*®, *Clinistix*®).
- En las personas, en especial en aquellos con azotemia, las cefalosporinas han causado resultados falsos positivos de la prueba de Coombs directa.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) 40 mg/kg/6 horas IV (Gardner y Papich, 2001).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles en caballos:

- a) 11 mg/kg/8 horas IV; para infecciones por gramnegativos (Gardner y Papich, 2001).
- b) 11 mg/kg/8 horas IV; su uso se ha limitado principalmente a neonatos con mala cinética para los aminoglucósidos o con infecciones multirresistentes documentadas.

Controles

- Eficacia clínica.
- Control de la función clínica en pacientes con insuficiencia renal.

Información al cliente

- Este medicamento sólo debe ser administrado por un profesional veterinario.
- Debido al intervalo de dosificación, es mejor administrar a esta droga sólo en pacientes internados.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de cefepima se presenta como un polvo blanco a blanquecino no higroscópico libremente soluble en agua.

La cefepima también puede ser conocida como: BMY-28142 o cefepimi; las marcas comerciales registradas internacionalmente incluyen: Axepime®, Biopime®, Cefepem®, Ceficad®, Cemax®, Cepim®, Cepimix®, Forpar®, Maxcef®, Maxipime® o Maxil®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para inyeción debe ser almacenado a 2-25 °C y protegido de la luz. Cefepima puede ser reconstituida y administrada con muchos diluyentes, incluyendo solución salina normal y dextrosa al 5% en agua. En general, la solución es estable hasta 24 horas a temperatura ambiente y hasta 7 días si se refrigera.

Las drogas que se pueden mezclar con cefepima incluyen: amikacina (pero no gentamicina ni tobramicina), ampicilina, vancomicina, metronidazol y clindamicina. Estas mezclas tienen un tiempo variable de estabilidad. Para más información sobre la preparación, la estabilidad y la compatibilidad de las formulaciones, consúltese el prospecto incluido en el envase de *Maxipime*.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefepima (polvo para inyección): 500 mg, y 1 y 2 g; Maxipime® (Elan); (Rx).

CEFIXIMA

Suprax®

CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- ▶ Cefalosporina de 3ª generación para administración oral que puede ser de utilidad en perros; sólo disponible en el comercio (en los EE.UU.) como suspensión pediátrica oral.
- ▶ Contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a esta u otras cefalosporinas.
- En la insuficiencia renal se puede requerir ajuste de la dosis.
- ▶ Efectos adversos: principalmente gastrointestinales, pero puede causar hipersensibilidad.

Usos/Indicaciones

La cefixima tiene indicaciones limitadas en medicina veterinaria hasta el presente. Se reserva para infecciones (sistémicas o urinarias) causadas por microorganismos gramnegativos susceptibles, cuando se indica tratamiento oral y las fluoroquinolonas u otras cefalosporinas de 3ª generación (por ej., cefpodoxima) aprobadas están contraindicadas o no son eficaces.

Farmacología/Acciones

Al igual que otras cefalosporinas, la cefixima inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Tiene actividad bactericida y es relativamente resistente a las beta-lactamasas bacterianas.

La actividad principal de la cefixima es contra bacterias gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae (con la excepción de Pseudomonas), incluyendo Escherichia, Proteus y Klebsiella. Es eficaz contra Streptococcus, Rhodococcus y, aparentemente, Borrelia. La eficacia frente a E. coli va disminuyendo con rapidez ya que se ha desarrollado un incremento significativo de la resistencia en los años recientes.

La cefixima no es eficaz contra Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus, Staphylococcus, Bordetella, Listeria, Enterobacter, Bacteroides, Actinomyces o Clostridium. Aparte de Streptococcus spp, tiene eficacia limitada contra numerosos microorganismos grampositivos o anaerobios.

Como la sensibilidad de diversas bacterias a las cefalosporinas de 3ª generación es exclusiva para determinado agente, la evaluación de la susceptibilidad se debe realizar con discos o diluciones específicos para cefixima.

Farmacocinética

La cefixima oral tiene absorción relativamente rápida, con una biodisponibilidad de alrededor del 50% en perros. La presencia de alimento puede reducir la velocidad pero no el grado de absorción. La suspensión puede tener mayor biodisponibilidad que las tabletas. Posee una afinidad del 90% por las proteínas plasmáticas en perros. Se ignora si ingresa al líquido cefalorraquídeo (LCR).

La cefixima se elimina en orina y por otras vías, pero la vida media sérica es más prolongada en pacientes con disfunción renal. La vida media de eliminación es de casi 7 horas en caninos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La cefixima está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a ella u otras cefalosporinas. Debido a que se excreta por vía renal, puede ser necesario ajustar las dosis o la frecuencia de la dosificación en pacientes con reducción significativa de la función renal. Emplear con cautela en pacientes con fenómenos convulsivantes y alérgicos a las penicilinas.

Efectos adversos

Los efectos adversos en perros pueden incluir malestar gastrointestinal (vómitos, etc.) y reacciones de hipersensibilidad (urticaria y prurito, posiblemente fiebre).

Seguridad en reproducción y lactancia

No se documentaron efectos teratogénicos de la cefixima, pero debe usarse durante la gestación sólo cuando está claramente indicada. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis de cefalosporinas no suelen causar problemas importantes, pero pueden ocasionar otros efectos (véase Efectos adversos).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefixima, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- PROBENECIDA. Bloquea competitivamente la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas aumentando así los niveles séricos y la vida media sérica.
- SALICILATOS. Pueden desplazar a la cefixima de su unión con las proteínas plasmáticas; su importancia clínica no está clara.

Consideraciones de laboratorio

- La cefixima puede causar determinaciones de glucosa en orina falsas positivas cuando se usa solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, *Clinitest*®). Las cefalosporinas no afectan los métodos que emplean glucosa oxidasa (*Tes-Tape*®, Clinistix®).
- La cefixima puede causar resultados falsos positivos de cetonas en orina si se emplea la prueba con nitroprusiato.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para endocarditis infecciosa con resistencia documentada a fluoroquinolonas o aminoglucósidos o cuando estos fármacos están contraindicados: 10 mg/kg/12 horas, oral (DeFrancesco, 2000).
- Para infección urinaria: 5 mg/kg/12-24 horas, oral durante 7-14 días.
 - Para infecciones sistémicas o respiratorias: 12,5 mg/kg/12 horas, oral durante 7-14 días (Greene y Watson, 1998).
- c) 5 mg/kg 1-2 veces por día, oral (Boothe, 1999).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) 5-12,5 mg/kg/12 horas, oral (Lappin, 2002a).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Se puede administrar sin tener en cuenta la relación con las comidas.
- Seguir las instrucciones y administrar durante el período recomendado por el veterinario, aunque el estado del paciente haya mejorado.

Ouímica/Sinónimos

La cefixima, una cefalosporina oral semisintética de 3ª generación, se comercializa como trihidrato. Se encuentra como polvo cristalino blanco o blanco-amarillento con olor característico y pK_a de 3,73. La hidrosolubilidad depende del pH. Con un pH de 3,2, 0,5 mg se disuelven en 1ml y con un pH de 4,2 18 mg se disuelven en 1 ml. La suspensión oral tiene aroma a fresa y después de la reconstitución tiene un pH de 2,5-4,2.

La cefixima también puede ser conocida como: CL-284635, FK-027, FR-17027, y Suprax®; se han registrado muchas marcas comerciales en el mundo.

Almacenamiento/Estabilidad

El polvo para suspensión se debe almacenar a temperatura ambiente en envases herméticos. La suspensión oral reconstituida no requiere refrigeración, pero se debe descartar después de 14 días, más allá de haberse mantenido en refrigerador.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefixima (polvo para suspensión oral): 100 mg/5 ml en frascos de 50 y 75 ml; *Suprax*® (Lupin Pharma); (Rx).

CEFOPERAZONA SÓDICA

Cefobid®

CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- ▶ Cefalosporina de 3ª generación para uso parenteral; tiene una razonable buena actividad contra Pseudomonas aeruginosa.
- ▶ Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, trombocitopenia, sangrado/deficiencia de vitamina K, diarrea.
- Causa dolor en la inyección IM; administrar por vía IV en un lapso de 15-30 minutos (o más).
- Puede necesitarse reducir la dosis ante insuficiencia hepática o considerar otros medicamentos.

Usos/Indicaciones

La cefoperazona es utilizada para tratar infecciones graves, de manera particular contra Enterobacteriaceae susceptibles no sensibles a otros agentes menos costosos o cuando los aminoglucósidos no están indicados (debido a su posible toxicidad).

Farmacología/Acciones

La cefoperazona es una cefalosporina inyectable de 3ª generación la que, como otras cefalosporinas, inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Es considerada bactericida y relativamente resistente a las beta-lactamasas bacterianas. Las cefalosporinas de 3ª generación conservan gran parte de la actividad contra microorganismos grampositivos de los agentes de 1ª y 2ª generación pero, en comparación, su actividad contra los gramnegativos está muy expandida. Similar a los agentes de 2ª generación, la variabilidad existente entre las sensibilidades bacterianas individuales justifica la necesidad de realizar el antibiograma para la mayoría de las bacterias. Por lo regular, sólo la ceftazidima y la cefoperazona son activas contra la mayoría de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

Farmacocinética

La cefoperazona no se absorbe después de la administración oral y debe suministrarse por vía parenteral. Tiene amplia distribución corporal; los niveles en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son mínimos si las meninges no están inflamadas. La cefoperazona atraviesa la placenta e ingresa en la leche en concentraciones reducidas; no se documentaron efectos adversos sobre los lactantes. A diferencia de muchas cefalosporinas, la cefoperazona se excreta principalmente en la bilis y la vida media de eliminación es, aproximadamente, 2 horas en las personas. Para los pacientes con insuficiencia renal en general no se requieren ajustes posológicos.

En los perros, la cefoperazona tiene un volumen de distribución de 0,233 L/kg y depuración de 2 ml/kg/minuto. La biodisponibilidad IM es de apenas el 40%. La vida media de eliminación es de casi, 2,1 horas en el perro.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Sólo la reacción alérgica previa a las cefalosporinas contraindica la utilización de la cefoperazona. Hasta el 16% de las personas hipersensibles a la penicilina también pueden ser alérgicas a las cefalosporinas. La importancia veterinaria de esta observación es incierta. Como la cefoperazona es excretada en la bilis, los pacientes con enfermedad hepática u obstrucción biliar significativa pueden tener vidas medias séricas que aumentan 2-4 veces por encima de las normales pudiendo ser necesario, en estos casos, ajustes en la dosis. La cefoperazona debería ser empleada con cautela en pacientes con anormalidades hemostáticas preexistentes. Contiene una cadena lateral tiometiltetrazol que se ha vinculado con la producción de anormalidades de la coagulación.

Efectos adversos

La cefoperazona es un agente relativamente seguro. Rara vez, podrían ocurrir reacciones de hipersensibilidad en los animales. Debido a su cadena lateral tiometiltetrazol puede causar en raras ocasiones hipoprotrombinemia. Se describió la diarrea secundaria a cambios en la flora intestinal. Algunos pacientes humanos demuestran incrementos leves y transitorios de las enzimas hepáticas, creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo. La importancia clínica de estos efectos es dudosa. Administrada por vía IM ha ocasionado dolor en el sitio de inyección.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se demostraron efectos teratogénicos en estudios sobre ratones, ratas y monos gestantes utilizando 10 veces las dosis rotuladas de cefoperazona. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta

droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Aunque la cefoperazona puede ingresar a la leche, es poco probable que posea mucho riesgo para las crías en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay disponibilidad de antídotos específicos. Las sobredosis deben ser vigiladas y tratadas con terapia sintomática y de sostén si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefoperazona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALCOHOL. En las personas que han estado ingiriendo alcohol dentro de las 48-72 horas de haber recibido antibióticos betalactámicos con cadena lateral tiometiltetrazol (por ej., cefoperazona) se ha descrito una reacción tipo disulfiram (anorexia, náuseas, vómitos).
- ANTICOAGULANTES ORALES (warfarina). Debido a que se ha asociado a estos antibióticos con sangrado, deben ser usados con cautela cuando los pacientes están recibiendo anticoagulantes por vía oral.

Consideraciones de laboratorio

- Cuando se hacen antibiogramas utilizando el procedimiento de difusión de disco de Kirby-Bauer, se debería utilizar un disco específico de cefoperazona (75 μg). Un disco de cefalosporina que contenga cefalotina no debe ser empleado para evaluar la susceptibilidad a la cefoperazona. Una zona de inhibición de 21 mm o más indica susceptibilidad; 16-20 mm, intermedia; y 15 mm o menos, resistencia.
- Cuando se emplea un procedimiento de susceptibilidad en dilución, un microorganismo con una concentración inhibitoria mínima de 16 μg/ml o menos se considera susceptible y de 64 μg/ml o más, resistente. Con cualquiera de los dos métodos, las infecciones originadas por microorganismos con susceptibilidad intermedia pueden ser tratadas con eficacia si el foco está restringido en tejidos donde se concentra la droga (por ej., orina, bilis) o si se utiliza una dosis más alta que la normal.
- En algunas personas medicadas con cefoperazona, se ha comunicado una prueba de antiglobulina directa (Coombs) positiva.
- La cefoperazona, similar a muchas otras cefalosporinas, puede causar una determinación de glucosuria falsa positiva cuando se emplea un análisis en solución de sulfato cúprico (por ej., Clinitest®).

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Infecciones en tejidos blandos: 22 mg/kg/12 horas IV o IM durante 7-14 días.
 - Para bacteriemia, sepsis: 22 mg/kg/6-8 horas IV o IM en tanto sea necesario. **Nota:** dosis extrapoladas de la bibliografía de medicina humana (Greene y Watson, 1998).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 30-50 mg/kg/8-12 horas IV o IM (Nota: esta es una dosis para personas y sólo debería ser utilizada como pauta general) (Walker, 1992).
- b) 20-30 mg/kg/8-12 horas IV o IM (Brumbaugh, 1999).

Controles

- Eficacia.
- Tiempo de protrombina y hemograma completo si hay hemorragia.

Información al cliente

■ Como la cefoperazona en líneas generales se utiliza en terapia de internación, se requiere mínima supervisión del propietario. Cuando se administra en pacientes ambulatorios, se deberá estar alerta a problemas hemorrágicos o síntomas asociados con hipersensibilidad.

Química/Sinónimos

La cefoperazona sódica, una cefalosporina de 3ª generación, contiene una cadena lateral piperacina que le otorga actividad contra las pseudomonas. Se presenta como un polvo cristalino blanco, libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol. A temperatura ambiente, la cefoperazona sódica tiene una solubilidad máxima en soluciones IV compatibles de 475 mg/ml (en concentraciones >333 mg/ml pueden necesitarse sacudidas vigorosas y prolongadas). Las soluciones reconstituidas tienen un pH de 4,5-6,5; 1 g contiene 1,5 mEq de sodio.

La cefoperazona sódica también puede ser conocida como: cefoperazonum natricum, CP-52640-2, CP-52640, CP-52640-3, T-1551, *Cefobid®*; hay muchas marcas comerciales registradas en el mundo.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo estéril para inyección debe ser almacenado a temperaturas menores de 25 °C y protegido de la luz. Una vez reconstituidas, las soluciones no requieren protección de la luz.

Después de la reconstitución, la cefoperazona sódica es, en general, estable durante 24 horas a temperatura ambiente y 5 días cuando se refrigera en una variedad de soluciones IV (por ej., agua estéril o bacteriostática para inyección, soluciones de dextrosa en agua/salina/de Ringer lactato, inyección en solución de Ringer lactato, Normosol R y soluciones IV en salina). Cuando se congela a -2 a -10 °C en dextrosa, cloruro de sodio o agua estéril para inyección, la cefoperazona sódica es estable durante 3 (soluciones dextrosadas) a 5 (soluciones de agua o salina) semanas.

La cefoperazona sódica se considera compatible con clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, furosemida y heparina sódica, aciclovir sódico, ciclofosfamida, clorhidrato de esmolol, famotidina, clorhidrato de hidromorfona, sulfato de magnesio y sulfato de morfina. Se la considera incompatible con algunas combinaciones de NPT, clorhidrato de doxapram, sulfato de gentamicina, hetalmidón, clorhidrato de labetolol, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de ondansetron, perfenacina, prometacina y sargostim. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Para información más específica se sugiere la consulta de referencias especializadas o a farmacéuticos hospitalarios. No mezclar a la cefaperazona en la misma jerina o en el sachet para aplicación IV con aminoglucósidos, ya que puede ocurrir inactivación.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefoperazona sódica en polvo para inyección: ampollas y piggyback con 1 y 2 g. Cefobid® (Roerig); (Rx).

Cefoperazona sódica inyectable: 1 y 2 g premezclado, congelado en recipientes con 50 ml y envase de 10 g. Cefobid® (Roerig); (Rx).

CEFOTAXIMA SÓDICA

Claforan®

CEFALOSPORINA DE 3º GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- ▶ Cefalosporina de 3ª generación para uso parenteral.
- ▶ Podría ocasionar reacciones de hipersensibilidad, granulocitopenia, diarrea.
- Ocasiona dolor en la inyección IM; administrar por vía IV en 3-5 minutos (o más).
- Se puede necesitar la disminución de la dosis ante una insuficiencia renal.

Usos/Indicaciones

En los Estados Unidos, no hay productos con cefotaxima aprobados para uso veterinario, pero ha sido utilizada en la práctica clínica en varias especies animales cuando puede haber indicación para el uso de una cefalosporina de 3ª generación inyectable.

Farmacologia/Acciones

La cefotaxima es una cefalosporina de 3ª generación para uso inyectable y, al igual que otras cefalosporinas, inhibe la síntesis de la pared bacteriana. Por lo general, es bactericida y es un antibiótico dependiente del tiempo. Tiene un espectro de actividad relativamente amplio contra microorganismos grampositivos y gramnegativos. Si bien tiene menor actividad contra Staphylococcus spp que los agentes de 1ª generación, todavía posee una actividad significativa contra los mismos y otros cocos grampositivos. La cefotaxima, similar a otros agentes de 3ª generación, tiene extensa cobertura contra microorganismos aerobios gramnegativos, en particular contra aquellos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, incluyendo Klebsiella spp, E. coli, Salmonella, Serratia marcescens, Proteus spp y Enterobacter spp. La actividad in vitro de la cefotaxima contra Pseudomonas aeruginosa es variable y los resultados, por lo regular, son desalentadores cuando la droga es empleada clínicamente contra este microorganismo. Muchos microbios anaerobios también son susceptibles a la cefotaxima, incluyendo cepas de Bacteroides fragilis, y especies de Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus y Peptostreptococcus.

Como las cefalosporinas de 3ª generación exhiben actividades específicas contra las bacterias, se debería emplear un disco de cefotaxima (30 µg) cuando se realizan antibiogramas con el procedimiento de Kirby-Bauer para este antibiótico.

Farmacocinética

La cefotaxima no experimenta absorción apreciable después de la administración oral y debe ser suministrada por vía parenteral para alcanzar niveles séricos terapéuticos. Después de la administración, la droga tiene amplia distribución tisular, incluyendo

hueso, líquido prostático (hombres), humor acuoso, bilis, y colectas pleurales y ascitis. La cefotaxima atraviesa la placenta y la actividad en el líquido amniótico es igual o supera a aquella en el suero materno. Asimismo, la cefotaxima se distribuye en la leche en bajas concentraciones. En las personas, aproximadamente el 13-40% de la droga se une a las proteínas plasmáticas.

A diferencia de las cefalosporinas de 1ª generación (y de la mayor parte de los agentes de 2ª generación), la cefotaxima ingresa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en niveles terapéuticos (en dosis altas) cuando las meninges se encuentran inflamadas.

La cefotaxima es metabolizada parcialmente por el hígado a desacetilcefotaxima, la cual exhibe cierta actividad antimicrobiana. La desacetilcefotaxima es degradada parcialmente a metabolitos inactivos por el hígado. La cefotaxima y sus metabolitos son excretados primariamente en la orina. Como la secreción tubular participa en la excreción renal de la droga, la probenecida ha demostrado prolongar la vida media sérica de la cefotaxima en varias especies.

Los parámetros farmacocinéticos en ciertas especies veterinarias comprenden: en caninos, el volumen de distribución aparente en estado estable es 480 ml/kg, con una depuración corporal total de 10,5 ml/minuto/kg después de la inyección IV. Se registraron vidas medias de eliminación sérica de 45 minutos por vía IV, 50 minutos después de la inyección IM, y 103 minutos posterior a la inyección SC. La biodisponibilidad es cercana al 87% después de la inyección IM y, aproximadamente, 100% posterior a la administración SC.

En felinos, la depuración corporal total es de casi, 3 ml/minuto/kg después de la inyección IV y la vida media de eliminación sérica es cercana a 1 hora. La biodisponibilidad es de casi el 93-98% después de la inyección IM.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las cefalosporinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Dado que puede haber reactividad cruzada, utilizar cefalosporinas con cautela en pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., penicilinas, cefamicinas, carbapenemas).

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar un ajuste de la dosis.

Efectos adversos

Los efectos adversos con las cefalosporinas no suelen ser graves y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y pueden expresarse como erupciones, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía o anafilaxia completa. El empleo de las cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad documentada a los antibióticos penicilínicos es controvertido. En las personas, se calcula que el 1-15% de los casos con hipersensibilidad a la penicilina también lo serán a las cefalosporinas. La incidencia de reactividad cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Las cefalosporinas pueden inducir dolor en el sitio de inyección cuando se administran por vía IM. Los abscesos estériles u otras reacciones tisulares locales pronunciadas también son posibles, pero son mucho menos comunes. La tromboflebitis también puede suceder posterior a la administración IV de estas drogas.

Dado que las cefalosporinas también pueden alterar la flora intestinal, se puede producir diarrea asociada al antibiótico así como selección de microorganismos resistentes residentes en el colon del animal (superinfección).

Si bien se ha demostrado que las cefalosporinas (en particular la cefalotina) tienen la posibilidad de ocasionar nefrotoxicidad, con las

dosis utilizadas clínicamente en pacientes con función renal normal, los riesgos para este efecto adverso en apariencia son mínimos.

Las dosis elevadas o el uso muy prolongado se han vinculado con neurotoxicidad, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatitis, reacción de Coombs positiva, nefritis intersticial y necrosis tubular. Excepto por la necrosis tubular y neurotoxicidad, estos efectos tienen un componente inmunológico.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las cefalosporinas demostraron atravesar la placenta y su utilización segura durante la gestación no fue establecida con firmeza, pero no se registraron problemas teratogénicos vinculados con estas drogas. No obstante, sólo utilizarlas cuando los potenciales beneficios superan a los riesgos. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

La mayoría de estos agentes (cefalosporinas) son excretados en leche en cantidades reducidas. En teoría es posible la modificación/alteración de la flora entérica con la resultante diarrea.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis de cefalosporinas no tienden a causar problemas significativos, pero otros efectos son factibles (véase Efectos adversos).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefotaxima, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS/DROGAS NEFROTÓXICAS. El uso concurrente de aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas (por ej., anfotericina B) por vía parenteral con cefalosporinas es algo controvertido. Las cefalosporinas podrían causar una nefrotoxicidad aditiva cuando se usan con estas drogas pero esta interacción sólo ha sido bien documentada con la cefaloridina (no se comercializa más). Estudios in vitro han demostrado que las cefalosporinas pueden tener actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando se usan con los aminoglucósidos pero no deben ser mezclados juntos (administrarlos por separado).
- PROBENECIDA. Bloquea competitivamente la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas aumentando así los niveles séricos y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

- En las personas, en particular aquellas con azotemia, las cefalosporinas produjeron resultados falsos positivos en la reacción de Coombs directa.
- Las cefalosporinas también pueden evidenciar un falso incremento de los valores de 17-cetosteroides en orina.
- La cefixima puede causar determinaciones falsas positivas de glucosa en orina cuando se usa solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, *Clinitest*®) o solución de Fehling.

Posologías

■ CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) Para infecciones de tejidos blandos: 22 mg/kg/8 horas IV, IM o SC durante 7 días o menos, o 50 mg/kg/12 horas IV o IM durante 7 días o menos. Para infecciones ortopédicas: 20-40 mg/kg/6-8 horas IV, IM o SC durante 7 días o menos.

Para bacteriemia grave: 20-80 mg/kg/6 horas IV o 10-50 mg/kg/4-6 horas IV, tanto tiempo como sea necesario (Greene y Watson, 1998).

- b) 25-50 mg/kg/8 horas IV, IM o SC (Riviere, 1989; Vaden y Papich, 1995).
- c) Para sepsis: 20-80 mg/kg cada 8 horas, IV, IM (Tello, 2003a).
- d) Para infecciones del SNC (médula espinal): 25-50 mg/kg/8 horas, IV, IM (Dickinson, 2003).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para bacteriemia grave: 20-80 mg/kg/6 horas IV o IM, tanto tiempo como sea necesario (Greene y Watson, 1998).
- b) 25-50 mg/kg/8 horas IV, IM o SC (Vaden y Papich, 1995, Lapin, 2002a).
- c) Para sepsis: 20-80 mg/kg/8 horas, IV, IM (Tello, 2003b).
- d) Para infecciones del SNC (médula espinal): 25-50 mg/kg/8 horas, IV, IM (Dickinson, 2003).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Potrillos: 40 mg/kg/6 horas, IV (Giguere, 2003a).
- b) Para la meningitis en potrillos: 40 mg/kg IV, 3 a 4 veces en el día (Furr, 1999).
- c) Potrillos: 15-30 mg/kg/6-12 horas IV o IM (Brumbaugh, 1999).

AVES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para la mayoría de las aves: 50-100 mg/kg IM, 3 veces por día; puede emplearse con aminoglucósidos, pero se puede producir nefrotoxicidad. El frasco reconstituido se mantiene durante 13 semanas bajo congelación (Clubb, 1986).
- b) 75-100 mg/kg/6-8 horas IM o IV (Hoeffer, 1995).
- c) Rátidas (aves jóvenes): 25 mg/kg IM 3 veces por día (Jenson, 1998).
- d) 75-100 mg/kg/4-8 horas, IM o IV (Hess, 2002a).
- e) 75 mg/kg/8 horas, IM (Tully, 2002).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

- a) 20-40 mg/kg IM 1 vez por día durante 7-14 días (Gauvin, 1993).
- b) Quelonios: 20-40 mg/kg/24 horas, IM (Johnson, 2002).
- c) Antibioticoterapia nebulizada: 100 mg 2 veces por dia (Raiti, 2003).

Controles

- Como el empleo de las cefalosporinas suele asociarse con toxicidad mínima, la supervisión por eficacia suele ser todo lo que es requerido.
- Los pacientes con función renal disminuida, pueden necesitar una vigilancia renal intensificada.

Quimica/Sinónimos

La cefotaxima sódica, una cefalosporina aminotiazolil semisintética de 3ª generación, se presenta como un polvo cristalino inodoro, blanco a blanquecino con un pK_a de 3,4. Es muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol. La potencia de la cefotaxima

sódica se expresa en términos de cefotaxima; 1 g de cefotaxima (sódica) contiene 2,2 mEq de sodio.

La cefotaxima sódica también es conocida como: cefotaximum natricum, CTX, HR-756, RU-24756 y *Claforan*®; existen numerosas marcas comerciales internacionales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La cefotaxima sódica en polvo estéril para inyección debe ser almacenada a temperaturas menores de 30 °C; proteger de la luz. La inyección congelada disponible en el comercio debe ser almacenada a temperaturas no mayores de –20 °C. Dependiendo de las condiciones del almacenamiento, el polvo o las soluciones pueden oscurecerse, lo cual podría indicar una pérdida de la potencia. La cefotaxima no es estable en soluciones con pH>7,5 (bicarbonato de sodio).

Todos los líquidos IV de empleo corriente y las siguientes drogas se consideran compatibles con la cefotaxima: clindamicina, metronidazol y verapamilo. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes utilizados. Se sugiere la consulta de referencias especializadas o a farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefotaxima sódica polvo para inyección: frascos, frascos para infusión y frascos con sistemas *ADD-Vantage* con 500 mg; 1 g (como cefotaxima), 2 y 10 g; *Claforan*® (Hoechst Marion Roussel); genérico; (Rx).

Cefotaxima sódica para inyección; 1 y 2 g premezclada, envases con 50 ml, producto congelado y bolsas para infusión; Claforan® (Hoechst Marion Roussel); (Rx).

CEFOTETAN DISÓDICO

Cefotan®

CEFALOSPORINA DE 2ª GENERACIÓN (CEFAMICINA)

Consideraciones al recetar

- Cefalosporina de 2ª o 3ª generación (cefamicina), para uso parenteral, similar a la cefoxitina.
- Superior perfil farmacocinético y puede ser mucho mejor contra E. coli en perros que la cefoxitina.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a ésta u otras cefalosporinas.
- Efectos adversos: poco probables; podría causar sangrado.
- ▶ Si hay una disfunción renal grave, se puede necesitar aumentar el intervalo entre dosis.

Usos/Indicaciones

El cefotetan puede ser una opción razonable para tratar infecciones graves ocasionadas por microorganismos susceptibles, incluyendo *E. coli* o anaerobios. Parece tener buena tolerancia en los pequeños animales y puede ser administrado con menor frecuencia que la cefoxitina.

Farmacología/Acciones

A menudo categorizado como cefalosporina de 2ª o 3ª generación, el cefotetan por lo regular es bactericida y opera inhibiendo la síntesis de mucopéptidos en la pared bacteriana.

La actividad in vitro del cefotetan contra los microorganismos aeróbicos incluye a *E. coli, Proteus, Klebsiella, Salmonella, Staphylococcus* y la mayoría de los *Streptococcus*. Posee eficacia contra muchas cepas de los siguientes microorganismos anaeróbicos: *Actinomyces, Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus* y *Propionibacterium*. Muchas cepas de *Bacteroides* todavía son sensibles al cefotetan.

El cefotetan en líneas generales carece de eficacia contra *Pseudomonas aeruginosa y Enterococcus*.

Debido a que las cefalosporinas de 2ª generación exhiben actividades específicas contra bacterias, se debe usar un disco de 30 µg cuando se utilizan las pruebas de susceptibilidad de Kirby-Bauer para este antibiótico.

Farmacocinética

El cefotetan no se absorbe de manera apreciable posterior a la administración oral y debe ser suministrado por vía parenteral para alcanzar niveles séricos terapéuticos. Tiene buena distribución en la mayoría de los tejidos, pero con penetración sólo limitada en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El cefotetan es excretado primariamente sin modificaciones por los riñones mediante filtración glomerular (sobre todo) y secreción tubular. La vida media de eliminación puede estar significativamente prolongada en los pacientes con función renal muy disminuida.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las cefamicinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Como puede existir reactividad cruzada, emplear cefalosporinas con cautela en pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas).

Efectos adversos

Existe poca información sobre el perfil de efectos adversos de este medicamento en las especies veterinarias, pero parecería tener buena tolerancia. En las personas, menos del 5% presentan efectos adversos. Como el cefotetan contiene una cadena lateral N-metiltiotetrazol (similar a la cefoperazona), puede tener una mayor tendencia a inducir efectos hematológicos (por ej., hipoprotrombinemia) o reacciones del tipo disulfiram (vómito, etc.) que otras cefalosporinas parenterales.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y se pueden manifestar como erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía y anafilaxia completa. El uso de cefalosporinas en pacientes con documentación de hipersensibilidad a los antibióticos del tipo de las penicilinas es controvertido. En las personas, se estima que el 1-15% de los pacientes hipersensibles a las penicilinas también lo serán a las cefalosporinas. La incidencia de la reacción cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Las cefalosporinas pueden causar dolor en el sitio de inyección cuando son administradas por vía IM. También es posible el desarrollo de abscesos estériles u otras reacciones tisulares locales graves, pero ocurren con mucha menor frecuencia. Posterior a la administración IV es factible observar el desarrollo de tromboflebitis.

Aun cuando sean administradas por vía parenteral, las cefalosporinas pueden alterar la flora intestinal y causar diarrea asociada con antibióticos o proliferación de bacterias resistentes residentes en el colon (superinfección).

A pesar de que las cefalosporinas (en particular la cefalotina) tienen la posibilidad de causar nefrotoxicidad a la dosis utilizada en la práctica clínica en pacientes con función renal normal, el riesgo de presentación de este efecto adverso parece ser mínimo. Altas dosis o el uso por tiempo prolongado se han asociado con neurotoxicidad, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatitis, positividad a la reacción de Coombs directa, nefritis intersticial y necrosis tubular. Excepto la necrosis tubular y la neurotoxicidad, estos efectos tienen un componente inmunológico.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se estableció el empleo seguro en la gestación; prescribir sólo cuando hay justificación. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

El cefotetan ingresa en la leche en cantidades reducidas. Desde el punto de vista teórico, es posible la modificación/alteración de la flora intestinal con la resultante diarrea.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Poca probabilidad de inducir efectos colaterales, a menos que la sobredosis sea masiva o por largo plazo; las convulsiones son posibles. El tratamiento es sintomático.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefotetan, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALCOHOL. Es posible la presentación de una reacción disulfiram.
- AMINOGLUCÓSIDOS/DROGAS NEFROTÓXICAS. El uso concurrente de los aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas (por ej., anfotericina B) por vía parenteral con cefalosporinas es algo controvertido. Las cefalosporinas podrían causar nefrotoxicidad aditiva cuando son usadas con estas drogas, pero esta interacción sólo ha sido bien documentada con la cefaloridina (ya no se comercializa). Estudios in vitro han demostrado que las cefalosporinas pueden tener una actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando son usadas con aminoglucósidos pero no pueden ser puestas en la misma jeringa (administrar por separado).

Consideraciones de laboratorio

- Excepto por la cefotaxima, las cefalosporinas pueden dar resultados falsos positivos en las determinaciones de la glucosa en orina cuando se emplea solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Los análisis que utilizan glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectados por las cefalosporinas.
- Cuando se emplea la reacción de Jaffe para medir la creatinina en suero u orina, las cefalosporinas (no ceftazidima o cefotaxima) en dosis elevadas pueden causar aumentos artificiales de los
- En las personas, en particular en aquellas con azotemia, las cefalosporinas han causado falsos positivos con la prueba de Coombs directa.
- Las cefalosporinas pueden también causar falsas elevaciones de 17-cetosteroides en orina.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 30 mg/kg/12 horas SC; 30 mg/kg/8 horas IV (Petersen y Rosin, 1993; Trepanier, 1999).
- b) Para sepsis: 30 mg/kg/5-8 horas IV (Hardie, 2000).
- c) Para infecciones en tejidos blandos: 30 mg/kg/12 horas SC durante 7 días o menos:
 - Para bacteriemia, sepsis: 30 mg/kg/8 horas IV, SC, durante tanto tiempo como sea necesario (Greene, Hartmann y col. 2006).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) Para sepsis: 30 mg/kg/5-8 horas IV (Hardie, 2000).

Controles

- Dado que las cefalosporinas se asocian con toxicidad mínima, el control de su eficacia suele ser todo lo que es requerido.
- Los pacientes con función renal disminuida, pueden necesitar una intensificación de la supervisión renal. La medición de los niveles séricos y terapéuticos no se realiza como rutina con estas drogas.

Química/Sinónimos

El cefotetan disódico, cefamicina semisintética similar a la cefoxitina, se presenta como polvo liofilizado blanco a amarillo pálido. Es muy soluble en agua y alcohol. La inyección contiene aproximadamente 3,5 mEq de sodio por g de cefotetan y después de la reconstitución el pH es de 4-6,5.

El cefotetan disódico también puede ser conocido como: ICI-156834, YM-09330, Apacef®, Apatef®, Cefotan®, Ceftenon®, Cepan®, Darvilen® o Yamatetan®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo estéril para inyección debe ser almacenado a menos de 22 °C y protegido de la luz. El oscurecimiento del polvo con el paso del tiempo no es indicativo de una menor potencia. Después de reconstituir con agua estéril para inyección, la solución resultante es estable durante 24 horas si se mantiene a temperatura ambiente; 96 horas si es refrigerada y como mínimo 1 semana si se congela a -20 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefotetan disódico (polvo para inyección): frascos con 1, 2 y 10 g, y frascos de 100 ml; genéricos; (Abraxis, Braun); (Rx).

CEFOXITINA SÓDICA

Mefoxin®

CEFALOSPORINA DE 2º GENERACIÓN (CEFAMICINA)

Consideraciones al recetar

- Cefalosporina de 2ª generación para uso parenteral, efectiva contra anaerobios incluyendo Bacteroides.
- Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, trombocitopenia y diarrea.
- Causa dolor en la inyección IM; administrar IV en 3-5 minutos (o más).
- Ante insuficiencia renal se puede necesitar la disminución de la dosis.

Usos/Indicaciones

En los Estados Unidos, no hay productos de cefoxitina aprobados para uso veterinario, pero se la ha empleado en la práctica clínica cuando se requiere una cefalosporina de 2ª generación inyectable.

Farmacología/Acciones

Aunque no es una verdadera cefalosporina, la cefoxitina por lo regular se clasifica como agente de 2ª generación. La cefoxitina tiene actividad contra cocos grampositivos, pero menos sobre una base por peso que las drogas de 1ª generación. A diferencia de los agentes de 1ª generación, tiene buena actividad contra muchas cepas de *E. coli, Klebsiella y Proteus* que pueden mostrar resistencia hacia aquellos. En medicina humana, la actividad de la cefoxitina contra muchas cepas de *Bacteroides fragilis* adquirió un papel terapéutico significativo. Si bien *Bacteroides fragilis* ha sido aislado de infecciones anaeróbicas en animales, puede no ser un patógeno tan significativo en las especies veterinarias como lo es en las personas.

Dado que las cefalosporinas de 2ª generación exhiben actividades contra bacterias específicas, se debe emplear un disco de cefoxitina (30 µg) cuando se realizan antibiogramas (con el procedimiento de Kirby-Bauer) para este antibiótico.

Farmacocinética

La cefoxitina no se absorbe de manera apreciable después de la administración oral y debe ser dada por vía parenteral para alcanzar niveles séricos terapéuticos. La droga absorbida es excretada primariamente sin modificaciones por los riñones mediante secreción tubular y filtración glomerular. En las personas, aproximadamente el 2% de una dosis es metabolizada a descarbamilcefoxitina, la cual carece de actividad. Las vidas medias de eliminación pueden estar significativamente prolongadas en los pacientes con función renal muy disminuida.

En los caballos, el volumen de distribución aparente en estado estable es 110 ml/kg, la depuración corporal total es 4,32 ml/minuto/kg con una vida media de eliminación sérica de 49 minutos.

En los terneros, el volumen de distribución es 318 ml/kg y tiene una vida media de eliminación terminal de 67 minutos después de la dosis IV y de 81 minutos posterior a la administración IM. La cefoxitina tiene una afinidad proteica aproximada al 50% en terneros. La probenecida (40 mg/kg) ha demostrado prolongar en forma significativa las vidas medias de eliminación.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las cefalosporinas están contraindicadas en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Como puede existir reactividad cruzada, utilizar las cefalosporinas con prudencia en los pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos betalactámicos (por ej., penicilinas, cefamicinas, carbapenemas).

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar un aiuste de la dosis.

Efectos adversos

Los efectos adversos con las cefalosporinas no suelen ser importantes y su frecuencia de presentación es relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y pueden expresarse como sarpullidos, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía o anafilaxia completa. El empleo de las cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad documentada a los antibióticos penicilínicos es controvertido. En las personas, se calcula que el 1-15% de los casos con hipersensibilidad a la penicilina también lo serán a las cefalosporinas. La incidencia de reactividad cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Las cefalosporinas pueden causar dolor en el sitio de inyección cuando se administran por vía IM. Los abscesos estériles u otras reacciones tisulares locales pronunciadas también son posibles pero son mucho menos comunes. La tromboflebitis también puede suceder luego de la administración IV de estas drogas.

Aun cuando sean administradas por vía parenteral, las cefalosporinas pueden alterar la flora intestinal, pudiendo producir diarrea asociada al antibiótico así como selección de microorganismos resistentes residentes en el colon del animal (superinfección).

Si bien se ha demostrado que las cefalosporinas (en particular la cefalotina) tienen la posibilidad de ocasionar nefrotoxicidad con las dosis utilizadas clínicamente en pacientes con función renal normal, los riesgos para este efecto adverso en apariencia son mínimos. Las dosis elevadas o el uso muy prolongado se han vinculado con neurotoxicidad, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatitis, reacción de Coombs positiva, nefritis intersticial y necrosis tubular. Excepto por la necrosis tubular y neurotoxicidad, estos efectos tienen un componente inmunológico.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las cefalosporinas demostraron atravesar la placenta y su uso seguro durante la gestación no ha sido establecido con firmeza, pero ningún problema teratogénico ha sido documentado en asociación con estas drogas. Sin embargo, las prescribimos sólo cuando los potenciales beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

La cefoxitina puede ser distribuida en la leche en bajas concentraciones. Es poco probable que esto represente un riesgo significativo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda con cefalosporinas orales no tiende a causar problemas significativos más allá de los digestivos, pero otros efectos son posibles (véase Efectos adversos).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefoxitina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS/DROGAS NEFROTÓXICAS. El uso concurrente de los aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas (por ej., anfotericina B) por vía parenteral con cefalosporinas es algo controvertido. Las cefalosporinas podrían causar nefrotoxicidad aditiva cuando son usadas con estas drogas, pero esta interacción sólo ha sido bien documentada con la cefaloridina (ya no se comercializa). Estudios in vitro han demostrado que las cefalosporinas pueden tener una actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando son usadas con aminoglucósidos pero no pueden ser puestas en la misma jeringa (administrar por separado)
- PROBENECIDA. Bloquea en forma competitiva la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas aumentando así los niveles séricos y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

- Excepto por la cefotaxima, las cefalosporinas pueden causar resultados falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se emplea solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Los análisis que utilizan glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectados por las cefalosporinas.
- Cuando se emplea la reacción de Jaffe para medir creatinina en suero u orina, las cefalosporinas (no ceftazidima o cefotaxima) en dosis elevadas pueden incrementar los valores en forma artificial.
- En las personas, en particular los azotémicos, las cefalosporinas produjeron resultados positivos falsos en la reacción de Coombs directa.
- Las cefalosporinas también pueden aumentar falsamente los valores de los 17-cetosteroides en orina.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones mixtas (por ej., neumonía por aspiración, perforación intestinal): 30 mg/kg/8 horas SC; 30 mg/kg/4-6 horas IV (Trepanier, 1999).
- b) Para sepsis: 30 mg/kg/5 horas IV (Hardie, 2000).
- c) Para infecciones de tejidos blandos: 30 mg/kg/8 horas SC o 30 mg/kg/5 horas IV.

Para bacteriemia: 15-30 mg/kg IV, IM, SC cada 6-8 horas. Para infecciones ortopédicas: 22 mg/kg IV, IM cada 6-8 horas. Seguir estas indicaciones el tiempo que sea necesario hasta lograr el control inicial de la infección; luego cambiar por drogas orales para una terapia más prolongada (Greene y Watson, 1998).

- d) Para infecciones por grampositivos: 10 mg/kg/8 horas IV, IM o SC.
 - Para infecciones por gramnegativos: 20 mg/kg/8 horas IV, IM o SC (Aucoin, 2000).
- e) Para shock séptico: 20 mg/kg/8 horas IV (Tello, 2003a).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) Para infecciones sistémicas: 25-30 mg/kg/8 horas IV o IM;
 emplear hasta que sea necesario para el control inicial de la

- infección; luego, cambiar por drogas orales para una terapia más prolongada (Greene y Watson, 1998).
- b) Para sepsis: 30 mg/kg/5 horas IV (Hardie, 2000).
- c) 30 mg/kg/8 horas IV (Vaden y Papich, 1995).
- d) Para infecciones por grampositivos: 10 mg/kg/8 horas IV, IM o SC.
 - Para infecciones por gramnegativos: 20 mg/kg/8 horas IV, IM o SC (Aucoin, 2000).
- e) Para shock séptico: 20 mg/kg/8 horas, IV (Tello, 2003a).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) Potrillos: 20 mg/kg/4-6 horas IV (Caprile y Short, 1987; Brumbaugh, 1999).

Controles

- Como el empleo de las cefalosporinas suele asociarse con toxicidad mínima, el control por su eficacia suele ser todo lo que es requerido.
- Los pacientes con función renal disminuida, pueden necesitar una vigilancia renal intensificada.

Química/Sinónimos

La cefoxitina sódica, una cefamicina, es un antibiótico semisintético derivado de la cefamicina C, la cual es producida por *Streptomyces lactamdurans*. Se presenta como gránulos o polvo blanco a blanquecino, algo higroscópico, con escaso olor característico. Es muy soluble en agua y poco soluble en alcohol. Cada gramo de cefoxitina sódica contiene 2,3 mEq de sodio.

La cefoxitina también puede ser conocida como MK-306, L-620-388, cefoxitinum, cefoxitin, *Mefoxin®*, *Mefoxitin®*, *Cefociclin®* o *Cefoxin®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para inyección debe ser almacenado a temperaturas menores de 30 °C y no ser expuesto a más de 50 °C. La solución congelada para inyección debe ser almacenada a temperaturas no mayores a –20 °C.

Después de la reconstitución, la solución es estable durante 24 horas cuando es mantenida a temperatura ambiente y desde 48 horas hasta 1 semana si es refrígerada. Si después de la reconstitución la solución es congelada en forma inmediata en el envase original, la preparación es estable hasta 30 semanas cuando se congela a –20 °C. La estabilidad depende del diluyente empleado y el lector debería consultar el prospecto del producto u otras referencias especializadas para mayor información. El polvo o la solución reconstituida pueden oscurecerse, pero esto en apariencia no afecta la potencia del producto.

Todos los líquidos IV de empleo habitual y las siguientes drogas se consideran compatibles con la cefoxitina: sulfato de amikacina, clorhidrato de cimetidina, sulfato de gentamicina, sulfato de kanamicina, manitol, metronidazol, concentrado polivitamínico, bicarbonato de sodio, sulfato de tobramicina y complejo de vitaminas B con C. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes utilizados. Se sugiere consultar referencias especializadas o a un farmacéutico hospitalario para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefoxitina sódica (polvo para inyección): 1 g (de cefoxitina), 2 y 10 g en frascos y frascos para infusión, frascos multidosis o sachet. *Mefoxin*[®] (Merck); genérico; (Rx).

Cefoxitina sódica (inyección): 1 y 2 g premezclado, congelado, en frascos con 50 ml; *Mefoxin*® (Merck); (Rx).

CEFPODOXIMA PROXETIL

Simplicef®, Vantin®

CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- Cefalosporina de 3ª generación oral que puede ser de utilidad en caninos o felinos.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a ésta u otras cefalosporinas.
- ▶ Se puede necesitar el ajuste de la dosis si hay enfermedad renal.
- ▶ Efectos adversos: primariamente gastrointestinales, pero la hipersensibilidad es posible.

Usos/Indicaciones

La cefpodoxima se utiliza en perros para las infecciones cutáneas originadas por *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus canis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Pasteurella multocida*. Aunque en la actualidad no está aprobada para felinos, también puede ser de utilidad en esta especie.

Farmacología/Acciones

Similar a otras cefalosporinas, la cefpodoxima inhibe la síntesis de la pared bacteriana. Se la considera bactericida y relativamente resistente a las beta-lactamasas microbianas.

El principal espectro de actividad de la cefpodoxima es contra las bacterias gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae (excluida *Pseudomonas*), y comprende *Escherichia*, *Proteus* y *Klebsiella* y a grampositivas como estreptococos (no enterococos) y estafilococos.

La cefpodoxima carece de eficacia contra *Pseudomonas aerugi*nosa, *Enterococcus*, anaerobios y cepas de *Staphylococcus* resistentes a la meticilina .

Dado que la sensibilidad bacteriana a las cefalosporinas de 3ª generación es única para un agente dado, en los antibiogramas deben utilizarse discos o diluciones específicas de cefpodoxima.

Farmacocinética

La cefpodoxima proxetil no es activa como antibiótico. El producto se vuelve activo luego que el éster proxetil es desdoblado in vivo. Después de una dosis oral (10 mg/kg) dada a perros en ayunas, la biodisponibilidad aproximada es del 63%, con un volumen de distribución de 150 ml/kg, concentraciones máximas de 16 mg/ml, tiempo hasta el efecto máximo de 2,2 horas y vida media de eliminación terminal de más o menos 5-6 horas.

En las personas, la cefpodoxima proxetil tiene una absorción gastrointestinal cercana al 40-50%. El alimento puede alterar el ritmo pero no la extensión de la absorción. Tiene buena penetración en la mayoría de los tejidos; se desconoce si ingresa en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La droga es eliminada en orina y

heces. La vida media sérica puede ser prolongada en los pacientes con deterioro del funcionamiento renal.

En los potrillos, posterior a una dosis oral (suspensión) de 10 mg/kg, los niveles máximos ocurren a los 100 minutos, obteniéndose niveles cercanos a 0,8 µg/ml. La vida media de eliminación en potrillos es de casi 7 horas. Los niveles en los líquidos sinovial y peritoneal fueron similares a los medidos en suero, pero la droga no fue detectada en el LCR.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La cefpodoxima está contraindicada en los pacientes hipersensibles a ella u otras cefalosporinas. Como la cefpodoxima es excretada por los riñones, las dosis y/o frecuencias de dosificación pueden necesitar ajustes en los pacientes con función renal muy disminuida. Se debe utilizar con prudencia en pacientes que padecen fenómenos convulsivantes.

Efectos adversos

Si bien el empleo de esta droga es limitado en los pacientes veterinarios hasta el momento, parece tener una muy buena tolerancia. Los efectos adversos más probables son inapetencia, diarrea y vómito. Las reacciones de hipersensibilidad son una posibilidad.

La cefpodoxima puede inducir, en ocasiones, una reacción de Coombs directa positiva. Rara vez, se documentaron discrasias sanguíneas luego de dosis elevadas de cefalosporinas.

Seguridad en reproducción y lactancia

La cefpodoxima no demostró ser teratogénica, pero sólo debería ser utilizada en la gestación si hay una indicación clara. En el prospecto del producto veterinario se menciona: "La seguridad de la cefpodoxima proxetil en perros para reproducción, perras gestantes o lactantes no ha sido demostrada". En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

La droga ingresa en la leche en concentraciones reducidas. En teoría, es posible la modificación/alteración de la flora entérica con la diarrea resultante.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis de las cefalosporinas no tienden a causar problemas significativos, pero son factibles otros efectos (véase Efectos adversos).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefpodoxima, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS/DROGAS NEFROTÓXICAS. El uso concurrente de los aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas (por ej., anfotericina B) por vía parenteral con cefalosporinas es algo controvertido. Las cefalosporinas podrían causar nefrotoxicidad aditiva cuando son usadas con estas drogas, pero esta interacción sólo ha sido bien documentada con la cefaloridina (ya no se comercializa). Estudios in vitro han demostrado que las cefalosporinas pueden tener una actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando son usadas con aminoglucósidos pero no pueden ser puestas en la misma jeringa (administrar por separado)
- ANTIÁCIDOS. Las drogas que pueden aumentar el pH del estómago pueden disminuir la absorción de la droga.

- ANTAGONISTAS H₂ (ranitidina, famotidina, etc.). Las drogas que pueden aumentar el pH gástrico pueden disminuir la absorción de la droga.
- PROBENECIDA. Bloquea competitivamente la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas aumentando así los niveles séricos y la vida media sérica.
- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (por ej., omeprazol). Las drogas que pueden aumentar el pH del estómago pueden disminuir la absorción de la droga.

Consideraciones de laboratorio

- La cefpodoxima puede causar resultados falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se emplea solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Los análisis que utilizan glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectados por las cefalosporinas.
- Si se emplea la reacción del nitroprúsido para la determinación de cetonas urinarias, la cefpodoxima puede ocasionar resultados falsos positivos.

Posologías

CANINOS:

- a) Para infecciones susceptibles de piel: 5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día. Se administra durante 5-7 días o hasta 2-3 días luego del cese de los signos clínicos, hasta un máximo de 28 días. El tratamiento de las infecciones agudas no debe ser continuado durante más de 3-4 días si no se aprecia respuesta a la terapia. Puede administrarse con el alimento o sin él. (Información dada en el prospecto del producto; Simplicef® - Pfizer).
- b) Para infecciones cutáneas estafilocócicas: 5-10 mg/kg/12 horas oral, (Campbell, 1999; MacDonald, 2002b).
 - c) Para infecciones susceptibles: 5-10 mg/kg/12 horas, oral (Boothe, 1999).

FELINOS:

a) Para infecciones susceptibles de piel y en tejidos blandos: 5 mg/kg/12 horas oral o 10 mg/kg oral/24 horas. (Nota: extrapolado de la posología humana) (Greene y Watson, 1998).

Controles

Eficacia clínica.

Información al cliente

- Se puede administrar sin considerar las comidas (en las personas la presencia de alimento acrecienta la absorción).
- Administrar siguiendo las instrucciones dadas por el veterinario, aun cuando el paciente parece estar bien.

Química/Sinónimos

La cefpodoxima proxetil, una cefalosporina de 3ª generación semisintética oral, es una prodroga que in vivo es hidrolizada a cefpodoxima. La forma esterificada (proxetil) acrecienta la liposolubilidad y la absorción oral.

■ La cefpodoxima proxetil también puede ser conocida como: CS-807, R-3763, U-76252, U-76253, Banan®, Biocef®, Cefodox®, Cepodem®, Garia®, Instana®, Kelbium®, Orelox®, Otreon®, Podomexef®, Simplicef® y Vantin®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas y el polvo sin reconstituir deben ser almacenados a 20-25° C en envases bien cerrados. Después de la reconstitución, la suspensión oral debe ser mantenida en refrigerador y descartada luego de 14 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Cefpodoxima proxetil (tabletas): 100 y 200 mg; Simplicef® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefpodoxima proxetil (tabletas): 100 v 200 mg; Vantin® (Pharmacia & Upjohn); genéricos (Putney); (Rx).

Cefpodoxima proxetil (gránulos para suspensión oral): 50 mg/5ml y 100 mg/5ml en frascos con 50, 75 y 100 ml; Vantin® (Pharmacia & Upjohn); genéricos (Putney); (Rx).

CEFTAZIDIMA

Ceptaz®, Fortaz®, Tazicef®

CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- ▶ Cefalosporina de 3ª generación para empleo parenteral en el tratamiento contra infecciones por bacterias gramnegativas.
- De particular utilidad en reptiles.
- Podría inducir reacciones de hipersensibilidad, granulocitopenia/trombocitopenia, diarrea, azotemia leve.
- ▶ Puede causar dolor en la inyección IM; la inyección SC tal vez sea menos dolorosa.
- Puede necesitarse la disminución de la dosis en la insuficiencia renal; emplear con prudencia.
- ▶ Supervisar interacciones medicamentosas/de laboratorio.

Usos/Indicaciones

La ceftazidima podría tener utilidad en el tratamiento de infecciones graves por bacterias gramnegativas, en particular contra Enterobacteriaceae susceptibles (incluida Pseudomonas aeruginosa), que resisten a otros agentes menos costosos, o cuando los aminoglucósidos no se indican (debido a su potencial toxicidad). Debido a su muy prolongada vida media en reptiles, es de particular interés para el tratamiento de infecciones por gramnegativos en tales especies.

Farmacología/Acciones

La ceftazidima es una cefalosporina inyectable de 3ª generación. Es bactericida y actúa inhibiendo las enzimas responsables de la la síntesis de la pared bacteriana. Las cefalosporinas de 3ª generación conservan gran parte de la actividad contra grampositivos de los agentes de 1ª y 2ª generación, pero en comparación, su actividad contra los gramnegativos está muy expandida. Similar a los agentes de 2ª generación, la variabilidad existente entre las sensibilidades bacterianas individuales justifica la necesidad de realizar el antibiograma para la mayoría de las bacterias. La ceftazidima se considera una cefalosporina antipseudomonal, pero el desarrollo de resistencia es un problema. En un estudio europeo (Seol, Naglic y col., 2002) sobre la susceptibilidad antibiótica de cepas de Pseudomonas aeruginosa obtenidas de perros, se demostró que el 77% de éstas eran sensibles a la ceftazidima.

Farmacocinética

La ceftazidima no tiene una absorción apreciable por vía oral. En los perros, después de la inyección SC, la vida media terminal fue 0,8

horas; una dosis de 30 mg/kg estuvo por encima de la concentración inhibitoria mínima para *P. aeruginosa* durante 4,3 horas. Administrada mediante infusión intravenosa a velocidad constante, a razón de 4,1 mg/kg/hora (después de una dosis de ataque de 4,4 mg/kg), la concentración sérica promedio fue mayor de 165 µg/ml. Los autores concluyeron que cualquiera de las dos posologías sería apropiada para tratar infecciones caninas originadas por *P. aeruginosa* (Moore, Trepanier y col., 2000). Tiene amplia distribución corporal, incluyendo hueso y líquido cefalorraquideo (LCR). Se excreta sin modificar mediante filtración glomerular. Puesto que la excreción tubular renal no tiene un papel significativo en la excreción de la droga, la probenecida no modifica la cinética de eliminación.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La reacción alérgica previa a una cefalosporina es la única contraindicación para el empleo de la ceftazidima. En las personas con hipersensibilidad documentada a las penicilinas, hasta el 16% también pueden serlo a las cefalosporinas. Se ignora la importancia de esto en los pacientes veterinarios.

Dado que la droga se excreta básicamente por orina, puede haber acumulación en pacientes con hipofunción renal importante. Se requieren un empleo cuidadoso y el ajuste de las dosis.

Efectos adversos

Debido al escaso empleo veterinario de la ceftazidima, todavía no se ha establecido un perfil completo de los efectos adversos en los animales. Los efectos gastrointestinales fueron comunicados en perros tratados por vía SC. Administrada por vía IM, puede haber dolor en el sitio inyectado; la administración SC también podría asociarse con dolor local.

Las reacciones de hipersensibilidad y las anormalidades digestivas fueron descritas en las personas, y pueden o no suceder en los pacientes veterinarios. Con el uso de este antibiótico puede producirse la colitis seudomembranosa (*Clostridium difficile*). La hiperactividad de las enzimas hepáticas fue registrada en el 1-8% de las personas medicadas con ceftazidima.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase *B* para empleo durante la gestación. (*Los estudios en animales no demostra-*ron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.) Ningún efecto teratogénico fue comprobado en ratones y ratas gestantes medicados con hasta 40 veces las dosis aprobadas de ceftazidima.

Debido a la escasa absorción, es poco probable que represente un riesgo para la progenie, pero podrían producirse alteraciones en la flora gastrointestinal de los animales lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Una sobredosis aguda en un paciente con normofunción renal, tal vez no resulte en un cuadro preocupante. Empero, en las personas con insuficiencia renal, las sobredosis de ceftazidima se asociaron con el desarrollo de convulsiones, encefalopatía, coma, excitabilidad neuromuscular, asterixis y mioclonía. El tratamiento de los signos asociados con sobredosis es principalmente sintomático y de sostén. La hemodiálisis podría acrecentar la eliminación de la droga.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los anima-

les que están recibiendo ceftazidima, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS/DROGAS NEFROTÓXICAS. El uso concurrente de los aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas (por ej., anfotericina B) por vía parenteral con cefalosporinas es algo controvertido. Las cefalosporinas podrían causar nefrotoxicidad aditiva cuando son usadas con estas drogas, pero esta interacción sólo ha sido bien documentada con la cefaloridina (ya no se comercializa). Estudios in vitro han demostrado que las cefalosporinas pueden tener una actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando son usadas con aminoglucósidos pero no pueden ser puestas en la misma jeringa (administrar por separado).
- CLORANFENICOL. Puede ser antagonista de los efectos de la ceftazidima sobre los bacilos gramnegativos; no se recomienda el uso concurrente.

Consideraciones de laboratorio

- La ceftazidima, similar a muchas otras cefalosporinas, puede producir resultados de glucosuria falsos positivos cuando se emplea un análisis en solución de sulfato cúprico (por ej., Clinitest®).
- En las personas, la ceftazidima rara vez causa una prueba de antiglobulina directa (Coombs) positiva y aumenta el tiempo de protrombina.
- Cuando se hacen antibiogramas utilizando el procedimiento de difusión de disco de Kirby-Bauer, se debería usar un disco específico de ceftazidima (30 μg). Una zona de inhibición de 18 mm o más indica susceptibilidad; 15-17 mm, intermedia y 14 mm o menos, resistencia. Cuando se emplea un procedimiento de susceptibilidad en dilución, un microorganismo con una concentración inhibitoria mínima de 8 μg/ml o menos se considera susceptible, 16 μg/ml intermedio y de 32 μg/ml o mayor resistente. Con cualquiera de los dos métodos, las infecciones originadas por microorganismos con susceptibilidad intermedia pueden ser tratadas con eficacia si el foco está restringido en tejidos donde se concentra la droga o si se utiliza una dosis más alta que la normal.

Posologías

CANINOS:

- a) Para el tratamiento antimicrobiano inicial de infecciones por microorganismos gramnegativos: 25 mg/kg/8-12 horas, IM o SC (Kruth, 1998).
- b) Para el tratamiento inicial de infecciones ortopédicas: 25 mg/kg/8-12 horas, IV, IM.
 - Para el tratamiento inicial de infecciones de partes blandas: 30-50 mg/kg cada 8-12 horas, IV, IM.
 - Para el tratamiento inicial de sepsis, bacteriemia: 15-30 mg/kg/6-8 horas, IV, IM (Greene y Watson, 1998).

FELINOS:

 a) Para el tratamiento inicial de infecciones sistémicas: 25-30 mg/kg cada 8-12 horas, IV, IM o intraósea (Greene y Watson, 1998).

REPTILES:

- a) Para infecciones susceptibles: 20 mg/kg/72 horas, IM o SC (Lewbart, 2001).
- b) Para infección bacteriana en serpientes, en particular en presencia de Enterobacteriaceae o *Pseudomonas aeruginosa*: 20 mg/kg/72 horas, IM, a 30 °C (Klingenberg, 1996).
- c) Para quelonios: 50 mg/kg cada 24 horas, IM (Johnson, 2002).

Controles

- Eficacia.
- Función renal basal.

Información al cliente

El propietario debe ser instruido en la administración SC de esta droga para empleo en pacientes ambulatorios. Antes de expender el producto, comprobar la pericia en materia de almacenamiento y estabilidad.

Química/Sinónimos

La ceftazidima, una cefalosporina de 3ª generación semisintética, se presenta como polvo cristalino de color blanco a crema, poco soluble en agua (5 mg/ml) e insoluble en alcohol, cloroformo y éter. El pH de una solución acuosa al 0,5% es 3-4.

La ceftazidima también puede ser conocida como: ceftazidimum, GR-20263, LY-139381, Fortaz®, Ceptaz®, Tazicef® y Tazidime®; hay muchas marcas comerciales internacionales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo comercial para inyección debe conservarse a 15-30 °C y protegido de la luz. La formulación congelada para inyección debe ser mantenida a temperaturas no mayores de –20 °C.

Los productos comerciales que contienen carbonato de sodio (Fortaz®, Tazicef®, Tazidime®) liberan dióxido de carbono (efervescencia) cuando son reconstituidos y están en frascos bajo presión negativa; no permitir la normalización de la presión antes de agregar el diluyente. El producto que contiene arginina (Ceptaz®) no produce efervescencia.

Una vez reconstituida, la solución mantiene la potencia durante 24 horas (18 horas para la formulación con arginina) a temperatura ambiente y 7 días con refrigeración. Las soluciones congeladas en el frasco de vidrio original después de la reconstitución con agua estéril son estables durante 3 meses cuando se mantienen a –20 °C. Si bien no hay información sobre estabilidad, los veterinarios suelen comunicar anecdóticamente la eficacia de las dosis individuales congeladas en jeringas plásticas. Cuando se descongelan, no se deben volver a congelar. Las soluciones descongeladas son estables durante 8 horas a temperatura ambiente y 4 días bajo refrigeración.

La ceftazidima es **compatible** con los siguientes diluyentes cuando se prepara para inyección IM (o SC): agua estéril o bacteriostática para inyección, lidocaína al 0,5 o 1%. Una vez reconstituida, es **compatible** con los líquidos IV de empleo corriente, incluyendo: dextrosa al 5% en agua, solución salina normal o media normal, solución de Ringer o de Ringer lactato.

No emplear bicarbonato de sodio como solución diluyente; no se recomienda mezclar con aminoglucósidos, vancomicina o metronidazol.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ceftazidima (polvo para inyección con carbonato de sodio): 500 mg, 1, 2 y 6 g en frascos con 20 ml y 100 ml; frascos para infusión, frascos *ADD-Vantage* y *piggyback*; *Fortaz*® & *Ceptaz*® (Glaxo SmithKline), *Tazicef*® (SmithKline Beecham/Bristol-Myers); Tazidime® (Lilly); (Rx).

Ceftazidima (inyectable): 1 y 2 g premezelado, congelado en 50 ml y recipientes *Galaxy*; *Fortaz*® (GlaxoWellcome); *Tazicef*® (SmithKline Beecham/Bristol-Myers); *Tazidime*® (Lilly); (Rx).

Ceftazidima (inyectable): 1 y 2 g premezclado, congelado en 50 ml y recipientes *Galaxy*; *Fortaz*® (GlaxoWellcome); *Tazicef*® (Smith-Kline Beecham/Bristol-Myers Squibb); (Rx).

CEFTIOFUR, CLORHIDRATO DE

Excenel®, Spectramast®

CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- Cefalosporina de 3ª generación sólo para uso veterinario.
- ▶ Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, granulocitopenia, trombocitopenia, diarrea.
- Produce dolor en la inyección IM en los pequeños animales.
- Puede necesitarse la disminución de la dosis en la insuficiencia renal.

Monografía de Elaine Lust, PharmD

Usos/Indicaciones

En los porcinos, el clorhidrato de ceftiofur está indicado para el tratamiento y el control de la enfermedad respiratoria bacteriana del porcino (neumonía bacteriana porcina) asociada con Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Salmonella choleraesuis y Streptococcus suis.

En los bovinos, el clorhidrato de ceftiofur está aprobado para el tratamiento de las siguientes enfermedades bacterianas (enfermedad respiratoria bovina, neumonía, fiebre del transporte) asociadas con *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*; la necrobacilosis interdigital bovina aguda (pododermatitis, podredumbre del pie) asociada con *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melaninogenicus*; y la metritis aguda (0-14 días posparto) asociada con microorganismos bacterianos susceptibles al ceftiofur.

La jeringa intramamaria para vacas lecheras secas (Spectramast DC®) está aprobada para el tratamiento de la mastitis subclínica en bovinos lecheros en el momento de fase seca, en asociación con infección por Staphylococcus aureus, Streptococcus dysgalactiae y Streptococcus uberis. La jeringa intramamaria para las vacas lecheras en lactación (Spectramast LC®) está aprobada para el tratamiento de la mastitis clínica en vacas lecheras en lactación asociadas con estafilococos coagulasa negativa, Streptococcus dysgalactiae y Escherichia coli.

Farmacología

El ceftiofur es una cefalosporina de 3ª generación activa contra varias bacterias grampositivas y gramnegativas y, como otras cefalosporinas, inhibe la síntesis de la pared bacteriana; por lo general es bactericida y es un antibiótico dependiente del tiempo.

Después de su administración, el ceftiofur rápidamente es desdoblado en ácido furoico y desfuroilceftiofur (el cual es activo). El desfuroilceftiofur inhibe la síntesis de la pared celular (en estadio tres) de las bacterias susceptibles en multiplicación y exhibe un espectro de actividad similar al de la cefotaxima. El ceftiofur (como compuesto madre) y su metabolito primario presentan igual potencia y la determinación de la sensibilidad microbiana (niveles plasmáticos y tisulares) se basa en equivalentes ceftiofur (CE). La unión con las proteínas crea un "efecto reservorio" para mantener niveles activos en el sitio de infección. En los bovinos, el ceftiofur tiene un amplio rango de actividad in vitro contra una variedad de patógenos, incluyendo muchas especies de *Pasteurella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella* y E. coli.

En los cerdos, el clorhidrato de ceftiofur tiene actividad contra los patógenos *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* multocida, Haemophilus parasuis y Streptococcus suis.

Farmacocinética

En los bovinos y los porcinos, el ceftiofur es rápidamente metabolizado a desfuroilceftiofur, el metabolito principal. En el bovino, el ceftiofur sódico y el clorhidrato de ceftiofur tienen, prácticamente, parámetros farmacocinéticos equivalentes. Los siguientes valores farmacocinéticos para los bovinos son para el metabolito activo desfuroilceftiofur. El volumen de distribución en el bovino es 0,3 L/kg, aproximadamente. Los niveles máximos son cercanos a 7 µg/L, posterior a la inyección IM de ceftiofur sódico (Naxcel®), pero las áreas debajo de la curva son prácticamente iguales así como también las vidas medias de eliminación (aproximadamente 8-12 horas).

Se ha estudiado la cinética de eliminación del clorhidrato de ceftiofur en la leche cuando se lo usa extrarrótulo para el tratamiento de la mastitis coliforme. Se tomaron muestras de leche después de dos dosis de 300 mg (6 ml) administradas con un intervalo de 12 horas dentro de los cuartos mamarios afectados. Las muestras probaron estar por debajo del rango de tolerancia para la droga establecido por la FDA a las 7 horas posteriores a la última administración intramamaria. Sin embargo, los autores observaron una considerable variabilidad en el tiempo requerido para las muestras de cada vaca y de cada cuarto mamario para tener residuos de droga a valores constantes por debajo del nivel de tolerancia e informaron que la velocidad de eliminación de la droga puede estar relacionada con la producción de la leche. Por lo tanto, las vacas que producen volúmenes más pequeños tendrán un tiempo de retiro más prolongado (Smith, Gehring y col., 2004).

En las vacas lecheras en lactación, se midieron las concentraciones de ceftiofur activo después de la administración de 1 mg/kg SC en vacas lecheras sanas dentro de las 24 horas posteriores al parto. Detectaron concentraciones que excedían la concentración inhibitoria mínima en los tejidos uterinos y los loquios para los patógenos encontrados con frecuencia (Okker y col., 2002).

En los porcinos, un estudio que midió la distribución tisular posterior a una inyección IM de dosis variables reveló que la mayor concentración fue detectada en los riñones, seguido por pulmones, hígado y tejido muscular (Beconi-Barker, Hornish y col., 1996). En los cerdos, se comparó la biodisponibilidad IM de la sal sódica y la sal como clorhidrato de ceftiofur a una dosis de 3 o 5 mg/kg. El estudio informó una eficacia terapéutica similar para ambas sales (Brown, Hanson y col., 1999).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las cefalosporinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Dado que puede haber reacción cruzada, utilizar cefalosporinas con cautela en pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., penicilinas, cefamicinas, carbapenemas).

En los porcinos, las áreas de coloración asociadas con los sitios de inyección en lapsos de 11 días o menos pueden llevar al descarte de tejido comestible durante la faena.

En los bovinos, después de la administración IM o SC en el cuello, las áreas de coloración en el sitio que persisten más allá de 11 días pueden producir el descarte de tejido comestible durante la faena. Después de la administración IM en los miembros posteriores, las áreas de coloración en el sitio de inyección que persisten más de 28 días producirán el descarte de tejido comestible durante la faena.

Los cerdos tratados con clorhidrato de ceftiofur (Excenel® RTU) no deben ser faenados durante 4 días posteriores al último tratamiento.

Los bovinos tratados con clorhidrato de ceftiofur (*Excenel*® *RTU*) no deben ser faenados durante los 3 días posteriores al último tratamiento. No hay tiempo de descarte de leche requerido.

Los bovinos tratados con *Spectramast DC*® no deben ser faenados durante 16 días posteriores al último tratamiento. La leche obtenida de vacas que completan un período seco de 30 días puede ser usada sin período de descarte de leche. Posterior al uso aprobado, no se requiere tiempo de retiro prefaena para los neonatos nacidos de vacas tratadas, sin considerar el consumo de calostro.

Los bovinos tratados con *Spectramast LC*® no deben ser faenados durante los 2 días posteriores al último tratamiento. La leche obtenida de las vacas durante el tratamiento y hasta 72 horas posteriores al último tratamiento debe ser descartada.

Los pacientes con insuficiencia renal necesitan que se ajusten la dosis.

Efectos adversos

Los efectos adversos con las cefalosporinas no suelen ser serios y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y pueden expresarse como erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía o anafilaxia completa. El empleo de las cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad documentada a los antibióticos penicilínicos es controvertido. En las personas, se calcula que el 1-15% de los casos con hipersensibilidad a la penicilina también lo serán a las cefalosporinas. La incidencia de reactividad cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Datos sobre seguridad en porcinos: los resultados de un estudio de tolerancia de 5 días en cerdos normales en engorde indicaron que el ceftiofur sódico fue bien tolerado cuando se administró 125 mg de equivalente ceftiofur/kg (25 veces la dosis más alta recomendada) durante 5 días consecutivos. El ceftiofur administrado por vía IM en cerdos no produjo signos adversos globales de toxicidad.

Datos sobre seguridad en bovinos: los resultados de un estudio de tolerancia de 5 días en terneros en engorde indicaron que el ceftiofur sódico fue bien tolerado a 55 mg de equivalente ceftiofur/kg (25 veces la dosis más alta recomendada) durante 5 días consecutivos. El ceftiofur administrado por vía IM no produjo efectos sistémicos adversos.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se han determinado los efectos del ceftiofur sobre el rendimiento reproductivo, la preñez y la lactación. Sin embargo, las cefalosporinas como clase son relativamente seguras para usar durante la gestación y no se deberían esperar efectos teratogénicos o embriotóxicos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis de cefalosporinas no tienden a causar problemas significativos más allá de malestar gastrointestinal, pero otros efectos son factibles (véase Efectos adversos).

El uso de dosis que exceden a las aprobadas o que son administradas por vías no aprobadas puede causar residuos prohibidos. Contactar con la FARAD (véase Apéndice) para obtener información para determinar los tiempos de retiro apropiados bajo circunstancias en las que las drogas han sido utilizadas en dosis más altas que las permitidas.

Interacciones medicamentosas

Aunque el fabricante no menciona interacciones medicamentosas en el prospecto del ceftiofur, se han documentado las siguientes interacciones o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo cefalosporinas de 3ª generación por vía inyectable y pueden ser de importancia en los pacientes veterinarios que están recibiendo ceftiofur inyectable.

- AMINOGLUCÓSIDOS/DROGAS NEFROTÓXICAS. El empleo concurrente de aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas (por ej., anfotericina B) por vía parenteral junto con cefalosporinas es controvertido. Las cefalosporinas podrían inducir nefrotoxicidad aditiva cuando se utilizan con tales drogas, pero esta interacción sólo está bien documentada con la cefaloridina (ya no se comercializa). Los estudios in vitro demostraron que las cefalosporinas pueden tener actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando se utilizan con aminoglucósidos, pero no se las debe mezclar en la misma jeringa (administrar por separado).
- PROBENECIDA. Bloquea en forma competitiva la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas, con lo cual aumenta los niveles en suero y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

- Nota: el ceftiofur es estructuralmente similar a la cefotaxima y no se sabe si estas interacciones ocurren con el ceftiofur.
- Excepto por la cefotaxima, las cefalosporinas pueden causar resultados falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se emplea solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Los análisis que utilizan glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectados por las cefalosporinas.
- Cuando se emplea la reacción de Jaffe para medir creatinina en suero u orina, las cefalosporinas (no ceftazidima o cefotaxima) en dosis elevadas pueden incrementar los valores en forma artificial.
- En las personas, en particular aquellos con azotemia, las cefalosporinas produjeron resultados falsos positivos con la reacción de Coombs directa.
- Las cefalosporinas también pueden producir falsos incrementos de los valores de los 17-cetosteroides en orina.

Posologías

PORCINOS:

a) Administrar por vía IM 3-5 mg/kg (1 ml de suspensión estéril cada 10-15 kg). La dosis debe ser repetida a intervalos de 24 horas hasta alcanzar un total de 3 días consecutivos (Excenel® RTU; prospecto del envase – Pfizer).

BOVINOS:

Para la enfermedad respiratoria bovina y la necrobacilosis interdigital bovina aguda:

a) Administrar 1,1-2,2 mg/kg (1-2 ml de suspensión estéril cada 45 kg de peso) IM o SC 1 vez por día, 3 aplicaciones consecutivas; pueden administrarse dosis adicionales el 4º y 5º día si la respuesta no es satisfactoria.

Sólo para la enfermedad respiratoria bovina: administrar IM o SC 2,2 mg/kg día por medio (cada 48 horas) (los días 1 y 3). No administrar más de 15 ml por cada sitio de inyección (*Excenel® RTU*; prospecto del envase – Pfizer).

Para la metritis posparto aguda:

a) Administrar 2,2 mg/kg (2 ml de suspensión estéril cada 45 kg) IM o SC, 1 vez por día, durante 5 días consecutivos; no inyectar más de 15 ml por sitio de inyección IM (prospecto del producto; Excenel® – Pfizer).

Para la salmonelosis neonatal:

a) Clorhidrato de ceftiofur 5 mg/kg, IM, 1 vez por día durante 5 días (Fecteau, House y col., 2002).

Para el tratamiento de la mastitis subclínica en la vaca lechera seca, asociada con *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae* o *Streptococcus uberis*:

a) Infundir el contenido de una jeringa de *Spectramast® DC* en cada cuarto afectado en el momento de vaca seca (*Spectramast® DC*; prospecto del envase – Pfizer).

Para el tratamiento de la mastitis clínica en vacas lecheras lactantes, asociada con estafilococos coagulasa-negativa, *Streptococcus dysgalactiae* o *E. coli*.

a) Infundir el contenido de una jeringa de Spectromast® LC en cada cuarto afectado. Repetir este tratamiento en 24 horas. Para un tratamiento prolongado, se puede realizar un esquema de una administración diaria durante 8 días consecutivos (Spectramast®LC; prospecto del envase – Pfizer).

Controles

Como el empleo de las cefalosporinas suele asociarse con toxicidad mínima, la supervisión de la eficacia clínica suele ser todo lo requerido. Algunos veterinarios recomiendan la realización de hemogramas semanales en los animales pequeños medicados con ceftiofur. Los pacientes con función renal disminuida pueden necesitar una mayor vigilancia. La medición de los niveles séricos y terapéuticos no se realiza como rutina con estos agentes.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de ceftiofur es una cefalosporina de 3ª generación semisintética; es un ácido débil y estable, hidrosoluble, con un peso molecular de 560. La suspensión estéril para inyección en una formulación "lista para usar" contiene clorhidrato de ceftiofur equivalente a 50 mg de ceftiofur, 0,5 mg de fosfolipon, 1,5 mg de monooleato de sorbitan, 2,25 mg de agua estéril para inyección y aceite de semilla de algodón. Ambos productos *Spectramast*® son suspensiones estériles oleosas de clorhidrato de ceftiofur.

El clorhidrato de ceftiofur también puede ser conocido como: U-64279A, ceftiofuri hydrochloridium o *Excenel RTU*®.

Almacenamiento/Estabilidad

El producto inyectable listo para usar debe ser almacenado a temperatura ambiente controlada (20-25 °C). Agitar bien antes de usar; no congelar.

Las jeringas intramamarias se deben almacenar a temperatura controlada (20-25 °C), protegidas de la luz. Guardar en envases de cartón hasta su uso.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ceftiofur, clorhidrato de (en suspensión estéril para inyección): 50 mg/ml en frascos con 100 ml. *Excenel RTU*® (Pharmacia/Upjohn); (Rx). Aprobado para su uso en bovinos y porcinos. Tiempo de retiro prefaena: 3 días en bovinos y 4 días en porcinos. No se requiere tiempo de descarte de leche.

Ceftiofur, clorhidrato de (suspensión estéril para infusión intramamaria en vacas secas): 500 mg de equivalentes ceftiofur (como clorhidrato) en jeringas con 10 ml en paquetes con 12 jeringas, con compresas con alcohol isopropílico al 70%; Spectramast® DC (Pfizer); (Rx). Tiempo de retiro prefaena para bovinos: 16 días (no se requiere tiempo de retiro prefaena para neonatos nacidos de vacas tratadas). Ceftiofur, clorhidrato de (suspensión estéril para infusión intramamaria en vacas en lactación): 125 mg de equivalentes ceftiofur

(como clorhidrato) en jeringas con 10 ml en paquetes con 12 jeringas, con compresas con alcohol isopropílico al 70%; *Spectramast® LC* (Pfizer); (Rx). Tiempo de retiro prefaena para bovinos: 2 días; descarte de leche durante 72 horas.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

CEFTIOFUR, CRISTALINO, LIBRE DE ÁCIDO

Excede®

CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- Cefalosporina de 3ª generación, sólo para uso veterinario, aprobada en bovinos y porcinos.
- Podría causar reacciones de hipersensibilidad, granulocitopenia, trombocitopenia o diarrea.
- Administrada por vía SC en la cara posterior de la oreja en los bovinos e IM en los cerdos.
- Agitar bien antes de usar.

Monografía de Elaine Lust, PharmD

Usos/Indicaciones

En los bovinos para carne y para leche (en lactación o no), el ceftiofur cristalino libre de ácido está aprobado para el tratamiento de las enfermedades respiratorias bovinas (enfermedad respiratoria bovina, fiebre del transporte y neumonía) asociadas con *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*, y para el control de las enfermedades respiratorias en bovinos con alto riesgo de desarrollar enfermedad respiratoria bovina asociada con *M.haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni*.

En los porcinos, este tipo de ceftiofur está aprobado para el tratamiento de la enfermedad respiratoria porcina asociada con Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Haemophilus parasuis y Streptococcus suis.

Farmacología/Acciones

El ceftiofur es una cefalosporina de 3ª generación, activa contra varias bacterias gramnegativas y grampositivas y, como otras cefalosporinas, inhibe la síntesis de la pared bacteriana; por lo general, es bactericida y su acción depende del tiempo.

Después de la administración, el componente madre (ceftiofur) es desdoblado con rapidez a ácido furoico y desfuroilceftiofur (activo). Este último inhibe la síntesis de la pared bacteriana (en estadio tres) de bacterias susceptibles en multiplicación y exhibe un espectro de actividad similar al de la cefotaxima. El ceftiofur y su metabolito primario tienen igual potencia y la evaluación de la sensibilidad bacteriana (niveles plasmáticos y tisulares) se basa en sus equivalentes ceftiofur referidos como CE. La actividad de unión a las proteínas del ceftiofur crea un "efecto reservorio" para mantener niveles activos en el sitio de infección.

En los bovinos, el ceftiofur tiene un amplio rango de actividad in vitro contra varios patógenos, incluyendo muchas especies de *Pasteurella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella* y *E. coli*.

En los cerdos, el ceftiofur libre de ácido en una sola dosis por vía IM de 5 mg/kg provee una concentración de ceftiofur y de metabolitos relacionados con el desfuroilceftiofur en plasma que son múltiples por encima de la concentración inhibitoria mínima 90 (CIM₉₀) durante un extenso período de tiempo para el tratamiento de la enfermedad respiratoria porcina por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* y *Streptococcus suis*.

Farmacocinética

La administración subcutánea de ceftiofur libre de ácido en el tercio medio de la cara posterior de la oreja de los bovinos para carne y leche (no en lactación), o en la cara posterior de la oreja en donde ésta se ancla a la cabeza (base de la oreja) de los bovinos para carne y leche (en lactación o no), provee concentraciones terapéuticas de ceftiofur y metabolitos relacionados con el desfuroilceftiofur en plasma por encima de la CIM₉₀ para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina por *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* e *Histophilus somni* durante un tiempo no inferior a 150 horas, en la mayoría de los casos, después de una sola administración.

Los estudios sobre farmacocinética indican que la base de la oreja en los bovinos lecheros es compatible con la administración en el tercio medio de la oreja de los bovinos para carne en relación con los niveles sanguíneos a nivel del umbral terapéutico dentro de las 2 horas posteriores a la administración de una dosis aprobada.

La seguridad sistémica de las concentraciones de ceftiofur resultantes de la administración en la base de la oreja es un parámetro establecido a través de la comparación farmacocinética de las dos vías de administración (base versus tercio medio de la oreja). Basándose en los resultados de estos estudios de biodisponibilidad relativa, las dos vías de administración son equivalentes desde un punto de vista terapéutico.

En los porcinos, los niveles plasmáticos terapéuticos para el compuesto precursor y el metabolito principal (el desfuroilceftio-fur) son alcanzados 1 hora después de la administración. Los niveles plasmáticos permanecen por encima de la concentración inhibitoria mínima en casi el 100% de los cerdos tratados por enfermedad respiratoria porcina durante un tiempo promedio de 8 días.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las cefalosporinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la droga. Debido a que puede haber reacción cruzada, las cefalosporinas deben ser usadas con cautela en pacientes en los que se ha documentado hipersensibilidad a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., penicilinas, cefamicinas, carbapenemas).

Con estos agentes pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis, las que pueden manifestarse por erupción, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía y anafilaxia completa. El uso de cefalosporinas en los pacientes en los que se ha documentado hipersensibilidad a antibióticos tipo penicilina es controvertido. En las personas se estimó que el 1-15% de los pacientes con hipersensibilidad a las penicilinas serán también hipersensibles a las cefalosporinas. La incidencia de reacción cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Evitar el contacto directo del producto con la piel, los ojos, la boca y la ropa. La sensibilización de la piel se puede prevenir poniéndose guantes de látex. Las personas con hipersensibilidad conocida a las penicilinas o las cefalosporinas deben evitar la exposición a este producto.

La administración de ceftiofur libre de ácido en las arterias de la oreja es probable que produzca muerte súbita en los bovinos.

Con una sola dosis aprobada en bovinos, el tiempo de retiro prefaena es 13 días mientras que el tiempo de descarte de leche es cero. El uso extrarrótulo puede dar por resultado residuos prohibidos. No se ha establecido el tiempo de retiro para este producto en los terneros prerrumiantes; no usar en terneras que van a ser procesadas para consumo.

En los porcinos, el tiempo de retiro prefaena es 14 días. Se debe inyectar un máximo de 2 ml de la formulación en cada sitio de inyección. El volumen que exceda estos 2 ml puede provocar residuos prohibidos.

Efectos adversos

Los efectos adversos con las cefalosporinas no suelen ser importantes y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja, pero las cefalosporinas pueden causar reacciones alérgicas en individuos sensibles. La exposición tópica a tales antimicrobianos, incluyendo el ceftiofur, puede provocar reacciones alérgicas leves a graves en algunos individuos. La exposición repetida o prolongada puede conducir a la sensibilización.

En los bovinos, es probable que la administración de ceftiofur libre de ácido en las arterias de la oreja conduzca a una muerte súbita. Después de la invección SC en el tercio medio de la cara posterior de la oreja, puede ocurrir el engrosamiento y la edematización (caracterizada por un infiltrado celular aséptico) auricular. Al igual que con otras invecciones parenterales, las infecciones bacterianas localizadas posinyección pueden conducir a la formación de un absceso; la atención a los procedimientos higiénicos puede minimizar su presentación. Después de las inyecciones SC en la cara posterior de la oreja, donde el pabellón se fija en la cabeza (base de la oreja), las áreas de coloración y los signos de inflamación pueden persistir durante un mínimo de 13 días posadministración, provocando la pérdida de tejido comestible en la faena. La inyección de volúmenes superiores a los 20 ml en el tercio medio de la oreja puede llevar al desarrollo de una fístula en un pequeño porcentaje de animales.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los fabricantes mencionan que los efectos del ceftiofur sobre el rendimiento reproductivo en bovinos, la preñez y la lactación no han sido determinados y la seguridad del ceftiofur no ha sido demostrada en las cerdas preñadas ni en los porcionos reproductores. Sin embargo, las cefalosporinas, como clase en sí, son relativamente seguras para ser usadas durante la preñez y no se deberían esperar efectos teratogénicos o embriotóxicos.

Los estudios de seguridad llevados a cabo en animales empleando una sola dosis de ceftiofur libre de ácido dada en la base de la oreja en bovinos lecheros de alta producción no informaron efectos adversos sobre la producción de leche en comparación con el grupo control no tratado. La presencia de ceftiofur en la leche materna tiene pocas probabilidades de provocar un riesgo significativo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que la sobredosis de cefalosporina no cause problemas significativos más allá de trastornos gastrointestinales aunque es posible la presentación de otros efectos (véase Efectos adversos). El uso de dosis superiores a 6,6 mg de equivalentes ceftiofur (CE)/kg o la administración por una vía no aprobada en los bovinos (inyección SC en el cuello o IM) puede causar residuos prohibidos. Las dosis que exceden 5 mg de CE/kg o la administración por una vía no aprobada en cerdos puede dar lugar a residuos ilegales en tejido comestible. Contactar con FARAD (véase Apéndice) para ayudar a determinar los tiempos de retiro apropiados en circunstancias en las que la droga ha sido utilizada en dosis más altas que las aprobadas.

Interacciones medicamentosas

Aunque el fabricante no menciona ninguna interacción medicamentosa informada en relación con el ceftiofur, las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefalosporinas de 3ª generación inyectables, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS/DROGAS NEFROTÓXICAS. El uso concurrente de los aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas (por ej., anfotericina B) por vía parenteral con cefalosporinas es algo controvertido. Las cefalosporinas podrían causar nefrotoxicidad aditiva cuando son usadas con estas drogas, pero esta interacción sólo ha sido bien documentada con la cefaloridina (ya no se comercializa). Estudios in vitro han demostrado que las cefalosporinas pueden tener una actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando son usadas con aminoglucósidos pero no pueden ser puestas en la misma jeringa (administrar por separado)
- PROBENECIDA. Bloquea en forma competitiva la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas aumentando así los niveles séricos y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

- Nota: ceftiofur es estructuralmente similar a la cefotaxima y no no se sabe si estas interacciones ocurren con él.
- Excepto por la cefotaxima, las cefalosporinas pueden causar resultados falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se emplea solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Los análisis que utilizan glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectados por las cefalosporinas.
- Cuando se emplea la reacción de Jaffe para medir creatinina en suero u orina, las cefalosporinas (no ceftazidima o cefotaxima) en dosis elevadas pueden incrementar los valores en forma arti-
- En las personas, en particular los azotémicos, las cefalosporinas produjeron resultados positivos falsos en la reacción de Coombs
- Las cefalosporinas también pueden aumentar falsamente los valores de los 17-cetosteroides en orina.

Posologías

BOVINOS:

Bovinos para carne y en lactación con dosis terapéutica. Administrar una sola dosis SC en la cara posterior de la oreja, donde ésta se implanta en la cabeza (base de la oreja) a 6,6 mg de equivalente ceftiofur/kg de peso vivo (1,5 ml de suspensión estéril por cada 45 kg de peso). El sitio aprobado para inyección en los bovinos lecheros en lactación es en la base de la oreja (Excede® Sterile Suspension; prospecto incluido en el envase - Pfizer).

Bovinos para carne y lecheros secos con dosis terapéutica. Administrar una sola inyección SC en el tercio medio de la cara posterior de la oreja a 6,6 mg de equivalente ceftiofur/kg de peso (1,5 ml de suspensión estéril por cada 45 kg de peso). La mayoría de los animales responderán al tratamiento dentro de los 3-5 días. Si no se observa mejoría, se deberá volver a evaluar el diagnóstico. Es probable que la administración de ceftiofur libre de ácido en las arterias de la oreja produzca muerte súbita.

Bovinos para carne y lecheros secos con dosis control. Administrar por vía SC en el tercio medio de la cara posterior de la oreja o en la cara posterior de la oreja donde ésta se fija a la cabeza (base de la oreja) de bovinos para carne o lecheros secos en una dosis de 6,6 mg de equivalente ceftiofur (CE)/kg (1,5 ml de suspensión estéril por cada 45 kg). Véase el prospecto del producto para los gráficos que muestran las localizaciones de las inyecciones y las referencias anatómicas que se deben evitar (Excede® Sterile Suspension; prospecto incluido en el envase - Pfizer).

■ PORCINOS:

Administrar por vía IM en la región posauricular del cuello, como una sola dosis de 5 mg de equivalentes ceftiofur (CE)/kg. Esto equivale a 1 ml de suspensión estéril por cada 20 kg. No se debe inyectar más de 2 ml en una sola inyección.

Los volúmenes que exceden los 2 ml pueden provocar residuos prohibidos. Los cerdos de más de 40 kg requerirán más de una inyección.

La mayoría de los animales responderán al tratamiento dentro de los 3-5 días. Si no se observa mejoría, el diagnóstico deberá ser evaluado nuevamente (*Excede® For Swine*; prospecto en el envase - Pfizer).

Controles

Debido a que las cefalosporinas suelen tener mínima toxicidad asociada con su uso, el control de la eficacia clínica es, por lo general, lo único necesario. Algunos veterinarios recomiendan control semanal del hemograma en los pequeños animales que están recibiendo ceftiofur. Los pacientes con disminución de la función renal pueden requerir un mayor control de la misma. Los niveles séricos y terapéuticos de la droga no son llevados a cabo como rutina con estas medicaciones.

Ouímica/Sinónimos

El ceftiofur libre de ácido tiene un peso molecular de 523,58.

El ceftiofur también puede ser conocido como: CM-31916, ceftiofuri o Excede®.

Almacenamiento/Estabilidad

El ceftiofur libre de ácidos para bovinos y porcinos debe ser almacenado a temperatura ambiente controlada (20-25 °C). Agitar bien antes de usar. El contenido se debe usar dentro de las 12 semanas después de haber extraído la primera dosis.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ceftiofur cristalino libre de ácido equivalente a 200 mg/ml de ceftiofur (en suspensión de base oleosa de semilla de algodón Miglyol®) en frascos con 100 ml; Excede® (Pfizer). Aprobado para su uso en bovinos para carne y lecheros en lactación o secos. Si es usado fuera de rótulo, contactar con el FARAD (véase Apéndice) para obtener pautas para determinar los tiempos de retiro para ordeñe y faena.

Ceftiofur cristalino libre de ácido equivalente a 100 mg/ml de ceftiofur (en una suspensión oleosa de semilla de algodón, *Miglyol*®) en frascos con 100 ml; *Excede*® *For Swine* (Pfizer).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

CEFTIOFUR SÓDICO

Naxcel®

CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- Cefalosporina de 3ª generación sólo para uso veterinario.
- Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, granulocitopenia, trombocitopenia o diarrea.
- Produce dolor en la inyección IM en los pequeños animales.
- ▶ Puede necesitarse la disminución de la dosis ante una insuficiencia renal.

Monografía de Elaine Lust, PharmD

Usos/Indicaciones

Indicaciones aprobadas para el ceftiofur sódico:

En los bovinos, para el tratamiento de las enfermedades respiratorias bovinas (neumonía, fiebre del transporte) asociadas con *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. También está indicada en la necrobacilosis interdigital bovina aguda (pododermatitis, podredumbre del pie) asociada con *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melaninogenicus*.

En los porcinos, para el tratamiento y el control de la enfermedad respiratoria bacteriana del porcino (neumonía bacteriana porcina) debida a *Actinobacillus* (*Haemophilus*) pleuropneumoniae, *Pasteurella multocida*, *Salmonella choleraesuis* y *Streptococcus suis*.

En las ovejas/cabras, para el tratamiento de la enfermedad respiratoria del ovino/caprino (neumonía del ovino/caprino) asociada con *Mannheimia haemolytica y Pasteurella multocida*.

En los caballos, para el tratamiento de las infecciones respiratorias por *Streptococcus zooepidemicus*.

En los perros, para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario vinculadas con *E. coli* y *Proteus mirabilis*.

En los pollitos parrilleros para el control de la mortalidad temprana asociada con *E. coli* susceptibles al ceftiofur.

El ceftiofur sódico también ha sido utilizado, extrarrótulo, en muchas especies veterinarias (véase Posologías) para el tratamiento de las infecciones que, probablemente, sean susceptibles a cefalosporinas de 3ª generación.

Farmacología/Acciones

El ceftiofur es una cefalosporina de 3ª generación activa contra varias bacterias grampositivas y gramnegativas y, como otras cefalosporinas, inhibe la síntesis de la pared bacteriana; por lo general es bactericida y es un antibiótico dependiente del tiempo.

Después de su administración, el ceftiofur rápidamente es desdoblado en ácido furoico y desfuroilceftiofur (el cual es activo). El desfuroilceftiofur inhibe la síntesis de la pared celular (en estadio tres) de las bacterias susceptibles en multiplicación y exhibe un espectro de actividad similar al de la cefotaxima. El ceftiofur tiene un amplio rango de actividad in vitro contra una variedad de patógenos, incluyendo muchas especies de *Pasteurella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella* y *E. coli*.

Farmacocinética

En los bovinos, el ceftiofur sódico y el clorhidrato tienen parámetros farmacocinéticos prácticamente equivalentes. Los siguientes

valores farmacocinéticos para los bovinos son para el metabolito activo desfuroilceftiofur. El volumen de distribución en el bovino es 0,3 L/kg, aproximadamente. Los niveles máximos son 7 µg/L, posterior a la inyección IM de Naxcel®, pero las áreas debajo de la curva son prácticamente iguales así como también las vidas medias de eliminación (cerca de 8-12 horas). Los niveles máximos se producen 30-45 minutos después de la administración IM. Los parámetros farmacocinéticos del ceftiofur sódico son muy similares tanto cuando se da por vía IM como por vía SC.

En las cabras lecheras, la dosis de 1,1-2,2 mg/kg, IV o IM, produjo una biodisponibilidad del 100% por la vía IM. Después de 5 administraciones diarias por vía IM, se encontró una concentración sérica de la droga proporcional a la dosis (Courtin, Craigmill v col., 1997).

En los caballos, se administraron 2 g de ceftiofur por perfusión IV regional o IV sistémica para determinar la concentración en plasma y en líquido sinovial de la articulación radiocarpiana. La concentración promedio en el líquido sinovial fue más alta posterior a la administración por perfusión IV regional. El estudio concluyó que la perfusión IV regional indujo una concentración antibiótica significativamente más alta en la articulación radiocarpiana en comparación con la administración IV sistémica. Además, la concentración de la droga en el líquido sinovial permaneció por encima de la concentración inhibitoria mínima para los patógenos comunes durante más de 24 horas (Pille, De Baere y col., 2005).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las cefalosporinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Dado que puede haber reacción cruzada, utilizar cefalosporinas con cautela en pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., penicilinas, cefamicinas, carbapenemas).

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y se pueden manifestar como erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía y anafilaxia completa. El uso de las cefalosporinas en los pacientes en los que se documentó hipersensibilidad a antibióticos tipo penicilina es controvertido. En las personas se estima que el 1-15% de los pacientes hipersensibles a las penicilinas también lo serán a las cefalosporinas. La incidencia de reacción cruzada en veterinaria es desconocida.

Los tiempos de retiro son: 1) bovinos: 4 días prefaena; no se requiere tiempo de descarte de leche; 2) cerdos: 4 días prefaena; 3) cabras/ovejas: no hay tiempo de retiro ni de descarte de leche. No usar en caballos destinados para consumo humano.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar ajuste de la dosis.

Efectos adversos

Los efectos adversos con las cefalosporinas no suelen ser serios y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja. El uso de ceftiofur puede causar ciertos signos de dolor local inmediato y transitorio. Después de la administración SC en el cuello, pueden aparecer pequeñas áreas coloreadas que si persisten más de 5 días pueden provocar la pérdida de tejido comestible en la faena. Las infecciones bacterianas posinyección localizada podrían formar un absceso en el bovino, cuya presentación se puede minimizar con procedimientos higiénicos.

La administración de antimicrobianos a caballos estresados puede asociarse con diarrea aguda fatal; si ésta aparece, suspender la medicación e iniciar el tratamiento apropiado. Sin embargo, en un informe se halló que el ceftiofur en dosis de 4 mg/kg IM tuvo mínimos efectos sobre la flora fecal equina (Clark y Dowling, 2005).

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y pueden expresarse como erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía o anafilaxia completa. El empleo de las cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad documentada a los antibióticos penicilínicos es controvertido. En las personas, se calcula que el 1-15% de los casos con hipersensibilidad a la penicilina también lo serán a las cefalosporinas. La incidencia de reactividad cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se han determinado los efectos del ceftiofur sobre el rendimiento reproductivo, la preñez y la lactación en bovinos, perros, caballos, cerdos, ovejas y cabras.

Las cefalosporinas cruzan la barrera placentaria y no se ha establecido con firmeza la seguridad de uso; sin embargo, no se han documentado problemas teratogénicos asociados con estas drogas. No obstante, usar sólo cuando los posibles beneficios superan a los riesgos.

La mayoría de estos agentes (cefalosporinas) son excretados por leche en pequeñas cantidades. La modificación/alteración de la flora intestinal con la diarrea resultante es posible, en teoría. Cuando se lo dosifica en la forma aprobada no hay tiempo de descarte de leche o de retiro para ordeñe para el ceftiofur en los bovinos lecheros.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis de cefalosporinas no tienden a causar problemas significativos más allá de malestar gastrointestinal, pero otros efectos son factibles (véase Efectos adversos). Sin embargo, la sobredosis en animales para consumo puede provocar tiempos de retiro muy prolongados; contactar con la FARAD para asistencia (véase Apéndice).

Interacciones medicamentosas

Aunque el fabricante no menciona interacciones medicamentosas en el prospecto del ceftiofur, se han documentado las siguientes interacciones o son teóricamente posibles en personas o animales que están recibiendo cefalosporinas de 3ª generación por vía inyectable y pueden ser de importancia en los pacientes veterinarios que están recibiendo ceftiofur inyectable.

- AMINOGLUCÓSIDOS/DROGAS NEFROTÓXICAS. El empleo concurrente de aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas (por ej., anfotericina B) por vía parenteral junto con cefalosporinas es controvertido. Las cefalosporinas podrían inducir nefrotoxicidad aditiva cuando se utilizan con tales drogas, pero esta interacción sólo está bien documentada con la cefaloridina (ya no se comercializa). Los estudios in vitro demostraron que las cefalosporinas pueden tener actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando se utilizan con aminoglucósidos, pero no se las debe mezclar en la misma jeringa (administrar por separado).
- PROBENECIDA. Bloquea en forma competitiva la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas, con lo cual aumenta los niveles en suero y la vida media sérica.

Consideraciones de laboratorio

- Nota: el ceftiofur es estructuralmente similar a la cefotaxima y no se sabe si estas interacciones ocurren con el ceftiofur.
- Excepto por la cefotaxima, las cefalosporinas pueden causar resultados falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se emplea solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Los análisis que utilizan glucosa oxidasa

(Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectados por las cefalosporinas.

- Cuando se emplea la reacción de Jaffe para medir creatinina en suero u orina, las cefalosporinas (no ceftazidima o cefotaxima) en dosis elevadas pueden incrementar los valores en forma artificial.
- En las personas, en particular aquellos con azotemia, las cefalosporinas produjeron resultados falsos positivos con la reacción de Coombs directa.
- Las cefalosporinas también pueden producir falsos incrementos de los valores de los 17-cetosteroides en orina.

Posologías

BOVINOS:

a) Administrar 1,1-2,2 mg/kg (1-2 ml de solución estéril reconstituida cada 45 kg de peso) IM o SC, a intervalos de 24 horas, 3 aplicaciones consecutivas; pueden administrarse dosis adicionales el 4º y 5º día si la respuesta no es satisfactoria después de las primeras tres dosificaciones (prospecto del envase; Naxcel® – Pfizer).

PORCINOS:

a) Administrar por vía IM 3-5 mg/kg (1 ml de solución estéril reconstituida cada 10 a 15 kg). La dosis debe repetirse a intervalos de 24 horas hasta alcanzar un total de 3 días consecutivos (prospecto del envase Naxcel®; - Pfizer).

OVINOS/CAPRINOS:

a) Administrar por vía IM 1,1-2,2 mg/kg (1-2 ml de solución estéril reconstituida cada 45 kg). Esta dosificación debe ser repetida a intervalos de 24 horas, 3 días consecutivos totales. Se pueden efectuar administraciones adicionales en los días 4 y 5 en aquellos animales en los que no se presentó una respuesta satisfactoria (no hubo recuperación) después de las tres primeras aplicaciones. Cuando se usa en animales en lactación, se recomienda el extremo más alto del rango de dosis. (prospecto del envase; Naxcel ® – Pfizer).

EQUINOS:

- a) Administrar por vía IM 2,2-4,4 mg/kg (2-4 ml de solución estéril reconstituida/45 kg de peso corporal) con un máximo de 10 ml administrados por sitio de inyección. Repetir el tratamiento a intervalos de 24 horas, continuar hasta 48 horas después que desaparecen los síntomas. No superar los 10 días de tratamiento (prospecto del envase; Naxcel® – Pfizer).
- b) 1-2 mg/kg/12-24 horas, IV o IM (Bertone, 2003b).
- Para enfermedad de Lyme: 2,2-4,4 mg/kg IV cada 12 horas mediante catéter, durante tiempo prolongado (Divers, 1999).
- d) Potrillos: 2,2-4,4 mg/kg IV o IM cada 12-24 horas (Brumbaugh, 1999).
- e) Para las paperas: en el curso temprano de la infección cuando se presentan sólo fiebre y depresión: ceftiofur sódico 2,2 mg/kg IM cada 12-24 horas. Si hay linfadenopatía en un caballo, que de otro modo está sano y alerta, no tratar. Si la linfadenopatía está presente y el caballo se encuentra deprimido, febril, anoréxico y, de manera especial, disneico, tratar como se mencionara (Foreman, 1999).
- f) Para infusión intrauterina: 1 g. Es exigua la información disponible para recomendar dosis, volumen infundido, frecuencia, diluyentes, etc. La mayoría de los tratamientos se realizan a diario o día por medio durante 3-7 días (Perkins, 1999).
- g) Potrillos: 2,2-5 mg/kg/12 horas, IM (Giguere, 2003a).

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para la infección urinaria susceptible: 2,2 mg/kg SC 1 vez por día durante 5-14 días. Administrarlo por vía SC a la dosis de 2,2 mg/kg (0,22 ml de solución estéril reconstituida cada 5 kg). La administración debe repetirse a un intervalo de 24 horas durante 5-14 días (prospecto del envase; Naxcel® – Pfizer).
- b) 10 mg/kg 1 o 2 veces por día (cada 12-24 horas) SC (Aucoin, 2000).
- c) Para la infección urinaria: 2,2 mg/kg SC 1 vez por día durante 5-14 días.
 - Para infecciones sistémicas de tejidos blandos: 2,2 mg/kg/12 horas o 4,4 mg/kg/24 horas SC durante 5-14 días.
 - Para sepsis, bacteriemia: 4,4 mg/kg/12 horas SC durante 2-5 días (Greene y Watson, 1998).
- d) Para septicemia neonatal: 2,5 mg/kg/12 horas, SC, durante no más de 5 días (Davidson, 2004a).

FELINOS:

 a) Para la infección urinaria: 2,2 mg/kg SC 1 vez por día durante 5-14 días.

Para las infecciones sistémicas de tejidos blandos: 2,2 mg/kg/12 horas o 4,4 mg/kg/24 horas SC durante 5-14 días. Para sepsis, bacteriemia: 4,4 mg/kg/12 horas SC durante 2-5 días (Greene y Watson, 1998).

AVES:

a) Polluelos de pavos para carne: administrar por vía SC en la región del cuello a la dosis de 0,17-0,5 mg de ceftiofur/animal. Un mililitro de una solución reconstituida a 50 mg/ml tratará a 100-294 polluelos.

Pollitos BB: administrar por vía SC en la región del cuello a la dosis de 0,08-0,2 mg/pollito. Un mililitro de ceftiofur de una solución reconstituida a 50 mg/ml tratará a 250-625 pollitos. Se debe utilizar una aguja estéril calibre 26 y jeringa o una jeringa automática apropiadamente limpia (prospecto del envase; *Naxcel®* – Pfizer).

b) Rátidas: 10-20 mg/kg IM 2 veces al día (Jenson, 1998).

REPTILES:

- a) Para quelonios: 4 mg/kg IM 1 vez por día durante 2 semanas. Empleo corriente en infecciones respiratorias (Gauvin, 1993).
- b) Iguanas verdes: para microbios susceptibles a >2 μ g/ml, 5 mg/kg, IM o SC, cada 24 horas (Bensen, Lee y col., 2003).
- c) Para neumonías bacterianas: 2,2 mg/kg IM cada 24-48 horas; mantener al paciente en el extremo superior del rango de temperatura ideal (Johnson, 2004b).

■ EXÓTICOS/ANIMALES SALVAJES:

a) Elefantes asiáticos hembras en cautiverio: 1,1 mg/kg IM, 2 a 3 veces por día o, como alternativa, 1,1 mg/kg IV 1 vez por día, dependiendo de la concentración inhibitoria mínima del patógeno (Dumonceax, Isaza y col., 2005).

Controles

Como el empleo de las cefalosporinas suele asociarse con toxicidad mínima, la supervisión de la eficacia clínica suele ser todo lo requerido. Algunos veterinarios recomiendan la realización de hemogramas semanales en los animales pequeños medicados con ceftiofur. Los pacientes con función renal disminuida, pueden necesitar una mayor vigilancia. La medición de los niveles séricos y terapéuticos no se realiza como rutina con estos agentes.

Ouímica/Sinónimos

El ceftiofur sódico es una cefalosporina de 3ª generación semisintética. Es un ácido débil y estable, hidrosoluble.

El clorhidrato de ceftiofur también puede ser conocido como: CM 31-916, U 64279E, ceftiofen sódico, Excenel® (no Excenel RTU®), Naxcel® o Accent®.

Almacenamiento/Estabilidad

El ceftiofur sódico en polvo no reconstituido debe ser almacenado a temperatura ambiente, protegido de la luz. El color del polvo puede variar de blanquecino a bronceado, pero esto no afecta la potencia.

Después de la reconstitución con agua bacteriostática o agua estéril para inyección, la solución es estable hasta 7 días cuando es refrigerada y durante 12 horas a temperatura ambiente (15-30 °C). Según el fabricante, si se forma un precipitado mientras está siendo almacenado en la heladera, el producto podrá ser utilizado si vuelve a ser solución posterior a un entibiamiento. De no ser así, contactarse con el fabricante. Las soluciones congeladas reconstituidas son estables durante 8 semanas. El descongelamiento puede ser efectuado a temperatura ambiente o colocando al frasco bajo un chorro de agua tibia o caliente.

Procedimiento de salvataje para el producto reconstituido: hacia el final de un período de almacenamiento en heladera de 7 días o de 12 horas a temperatura ambiente, cualquier remanente reconstituido debe ser congelado hasta 8 semanas sin tener pérdida de potencia ni alteración de las propiedades químicas. Esto es un procedimiento de salvataje de un paso para el producto remanente. Para utilizar este producto salvado en cualquier momento durante el período de almacenamiento de 8 semanas, mantener el frasco bajo un chorro de agua tibia, agitarlo en remolino para acelerar el descongelamiento o permitir que el material congelado se descongele a temperatura ambiente. El congelamiento o el descongelamiento rápido puede provocar la ruptura del frasco. Cualquier producto no usado de inmediato después del descongelamiento debe ser descartado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ceftiofur sódico polvo para inyección: 50 mg ceftiofur/ml cuando se reconstituyen frascos con 1 y 4 g; Naxcel® (Pfizer); (Rx). Tiempo de retiro para faena: 4 días en bovinos; no hay descarte para ordeñe. Porcinos: tiempo de retiro para faena, 4 días. En ovinos/caprinos: sin tiempo de retiro para faena ni descarte de leche. No usar en caballos destinados a consumo humano.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

CEFTRIAXONA SÓDICA

Rocephin®

CEFALOSPORINA DE 3ª GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- ▶ Cefalosporina de 3ª generación; alcanza altos niveles en el sistema nervioso central (SNC); vida media prolongada.
- Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, granulocitopenia/trombocitopenia, diarrea, azotemia leve, "barro" biliar.
- Causa dolor en la inyección IM; administrar por vía IV en 30 minutos (o más).
- Puede necesitarse reducir la dosis ante insuficiencia renal, evitar en presencia de ictericia.

Usos/Indicaciones

La ceftriaxona es utilizada para tratar infecciones graves, en especial las causadas por Enterobacteriaceae susceptibles no sensibles a otros agentes menos costosos o cuando los aminoglucósidos no están indicados (debido a su posible toxicidad). Su vida media prolongada, buena penetración en el SNC y actividad contra Borrelia burgdorferi también la vuelven una potencial opción para el tratamiento de la enfermedad de Lyme.

Farmacología/Acciones

La ceftriaxona es una cefalosporina inyectable de 3ª generación. Las cefalosporinas de 3ª generación conservan la actividad contra grampositivos de los agentes de 1ª y 2ª generación pero, en comparación, tienen una actividad contra los gramnegativos más expandida. Similar a los agentes de 2ª generación, la variabilidad existente entre las sensibilidades bacterianas individuales justifica la necesidad de realizar el antibiograma para la mayoría de las bacterias. Debido a la excelente cobertura contra gramnegativos de estos agentes y cuando se comparan con los aminoglucósidos, su significativa menor potencia tóxica, es creciente su prescripción en medicina veterinaria.

Farmacocinética.

La ceftriaxona no se absorbe después de la administración oral y debe suministrarse por vía parenteral. Tiene amplia distribución corporal; los niveles en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son más elevados cuando las meninges están inflamadas. La ceftriaxona atraviesa la placenta e ingresa en la leche en concentraciones reducidas; no se documentaron efectos adversos sobre los lactantes. La ceftriaxona es excretada por mecanismos renales y extrarrenales, y en las personas la vida media de eliminación es, aproximadamente, 6-11 horas.

En los perros, la biodisponibilidad de la ceftriaxona después de la administración por vía IM o SC es igual a la IV, pero los niveles máximos ocurren con mucha mayor rapidez después de la inyección IM (cerca de 30 minutos) que de la SC (80 minutos). Los niveles máximos son más altos con la administración IM que con la SC, pero el área total debajo de la curva es similar por ambas vías. La vida media de eliminación es más prolongada posterior a la administración SC (1,73 horas) que a la IM (1,17 horas) o la IV (0,88 horas). Los autores de un estudio (Rebuelto, Albarellos y col., 2002), concluyeron que las inyecciones IM o SC

de 50 mg/kg 1 o 2 veces por día deberían ser adecuadas para tratar la mayoría de las infecciones susceptibles en caninos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Sólo la reacción alérgica previa a las cefalosporinas contraindica la utilización de la ceftriaxona. Dentro del grupo de personas en las que se ha documentado hipersensibilidad a la penicilina, hasta el 16% también lo serán a las cefalosporinas. La importancia veterinaria de esta observación es incierta.

Aunque los tiempos de sangría sólo se comunicaron rara vez en las personas, la ceftriaxona debería ser empleada con prudencia en pacientes con utilización de la vitamina K o que tienen anormalidades en su síntesis (por ej., enfermedad hepática grave).

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar un ajuste de la dosis, pero esto puede no ser necesario a menos que presente grave uremia o tenga un deterioro concomitante de la función hepática.

Efectos adversos

Considerando el escaso empleo veterinario de la ceftriaxona, no se ha determinado un perfil exacto de los efectos adversos. Los siguientes han sido comunicados en las personas y pueden o no ser aplicables a las especies veterinarias: efectos hematológicos: incluyendo eosinofilia (6%), trombocitosis (5%), leucopenia (2%) y, más rara vez, anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia. Aproximadamente el 2-4% de las personas experimentan diarrea. Las dosis muy elevadas (100 mg/kg/día) en los perros han causado "barro" biliar. Se describieron reacciones de hipersensibilidad (por lo general como erupción cutánea). El incremento de las concentraciones séricas de enzimas hepáticas, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina y cilindros urinarios se describió en el 1-3% de los pacientes. Administrada por vía IM puede causar dolor en el sitio de la inyección.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se demostraron efectos teratogénicos en estudios sobre ratones y ratas gestantes utilizando 20 veces las dosis aprobadas de ceftriaxona. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase B
para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no
demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada
en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un
efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no
demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de
embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

La ceftriaxona es distribuida en la leche en bajas concentraciones y es poco probable que posea mucho riesgo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es escasa la disponibilidad de información; las sobredosis deben ser vigiladas y tratadas con terapia sintomática y de sostén si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ceftriaxona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ AMINOGLUCÓSIDOS/DROGAS NEFROTÓXICAS. El empleo concurrente de aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas (por ej., anfotericina B) por vía parenteral junto con cefalosporinas es controvertido. Las cefalosporinas podrían inducir nefrotoxicidad aditiva cuando se utilizan con tales drogas, pero esta interacción sólo está bien documentada con la cefaloridina (ya no se comer-

- cializa). Los estudios in vitro demostraron que las cefalosporinas pueden tener actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando se utilizan con aminoglucósidos.
- CALCIO. El uso concomitante con soluciones que contienen calcio ha causado precipitados fatales de calcio-ceftriaxona en los pulmones y los riñones de neonatos humanos. No mezclar con calcio ni administrarlo con soluciones o productos que lo contengan dentro de las 48 horas de la aplicación de ceftriaxona.

Consideraciones de laboratorio

- Cuando se hacen antibiogramas utilizando el procedimiento de difusión de disco de Kirby-Bauer, se debería utilizar un disco específico de ceftriaxona (30 µg).Un disco de cefalosporina que contenga cefalotina no debe ser empleado para evaluar la susceptibilidad a la ceftriaxona. Una zona de inhibición de 18 mm o más indica susceptibilidad; 14-17 mm, intermedia; y 13 mm o menos, resistencia.
- Cuando se emplea un procedimiento de susceptibilidad en dilución, un microorganismo con una concentración inhibitoria mínima de 16 μg/ml o menos se considera susceptible y de 64 μg/ml o mayor resistente. Con cualquiera de los dos métodos, las infecciones originadas por microorganismos con susceptibilidad intermedia pueden ser tratadas con eficacia si el foco está restringido en tejidos donde se concentra la droga o si se utiliza una dosis más alta que la normal.
- La ceftriaxona, similar a muchas otras cefalosporinas, puede causar una determinación de glucosuria falsa positiva cuando se emplea un análisis en solución de sulfato cúprico (por ej., Clinitest®).
- La ceftriaxona en concentraciones muy altas (50 μg/ml o mayor) puede aumentar artificialmente los valores de creatinina sérica cuando se utilizan métodos manuales. Los métodos automáticos no parecen afectarse.

Posologías

CANINOS:

- a) Para la meningitis/borreliosis: 15-50 mg/kg (la dosis única máxima en las personas es 1 g) IV o IM cada 12 horas durante 4-14 días.
 - Para el empleo pre o intraoperatorio: 25 mg/kg (la dosis única máxima en personas es 1 g) IM o IV 1 vez.
 - Para infecciones cutáneas/genitourinarias: 25 mg/kg IM 1 vez al día (cada 24 horas) durante 7-14 días (Greene y Watson, 1998).
- b) Para la endocarditis infecciosa y resistencia documentada contra fluoroquinolonas y aminoglucósidos u otras contraindicaciones para éstos: 20 mg/kg IV cada 12 horas (DeFrancesco, 2000).
- c) 15-50 mg/kg (vía no especificada) 1 vez por día (Trepanier, 1999).

FELINOS:

Para infecciones sistémicas:

 a) 25-50 mg/kg IV, IM o intraósea cada 12 horas, tanto tiempo como sea necesario (Greene y Watson, 1998).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 25-50 mg/kg/12 horas IV o IM. (Nota: esta es una dosis humana y sólo debería emplearse como pauta general) (Walker, 1992).
- b) 20 mg/kg/12 horas IV (Brumbaugh, 1999).

Controles

- Eficacia.
- Para el tratamiento a largo plazo, se pueden considerar en ocasiones la realización de un hemograma completo, y la evaluación de la función renal (nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, análisis de orina) y de las enzimas hepáticas (AST, ALT).

Ouímica/Sinónimos

La ceftriaxona sódica, una cefalosporina de 3ª generación, se presenta como un polvo cristalino blanco a amarillento-anaranjado. Es soluble en agua (400 mg/ml a 25 °C). Las potencias de los productos comerciales se expresan en términos de ceftriaxona; 1 g de ceftriaxona sódica contiene 3,6 mEq de sodio.

La ceftriaxona sódica también es conocida como: ceftriaxonum natricum, Ro-13-9904 o Ro-13-9904/000; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo estéril para reconstitución debe ser almacenado a temperaturas menores a 25 °C y protegido de la luz.

Después de reconstituir con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% en agua, las soluciones de ceftriaxona (a concentraciones de aproximadamente 100 mg/ml) son estables durante 3 días a temperatura ambiente y 10 días cuando se refrigeran. Las soluciones de concentraciones de 250 mg/ml son estables durante 24 horas a temperatura ambiente y 3 días cuando se refrigeran. Las soluciones de 10-40 mg/ml congeladas a -20 °C son estables durante 26 semanas. El fabricante no recomienda la mezcla de cualquier otra droga antimicrobiana con ceftriaxona sódica, pero la amikacina y el metronidazol son compatibles.

No mezclar con calcio o soluciones que lo contengan ni administrar calcio ni soluciones o productos cálcicos dentro de las 48 horas de la administración de ceftriaxona (véase Interacciones medicamentosas).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ceftriaxona (polvo para inyección): 250 y 500 mg, 1 y 2 g (como base) en frascos, frascos piggyback, frascos ADD-Vantage, bolsas dobles y a granel; Rocephin® (Roche); genéricos; (Rx).

Ceftriaxona (invección): en dextrosa al 5% en agua 1 y 2 g en frasco premezclado congelado con 50 ml; Rocephin® (Roche); genéricos; (Rx).

CEFUROXIMA AXETIL CEFUROXIMA SÓDICA

Ceftin®, Zinacef®

CEFALOSPORINA DE 2º GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- Defalosporina de 2ª generación para uso oral o parenteral que es más activa contra algunas bacterias gramnegativas que las cefalosporinas de la generación (por ej., cefalexina, cefazolina).
- Puede ser útil en los pequeños animales cuando se desea administrar una cefalosporina para el tratamiento de infecciones bacterianas susceptibles a la cefuroxima pero son resistentes a las cefalosporinas de la generación, cuando se desea una mejor cobertura para bacterias gramnegativas en profilaxis quirúrgica o cuando se necesitan muy altos niveles en el sistema nervioso central (SNC).
- ▶ Hay limitada experiencia clínica en medicina veterinaria.
- Los efectos adversos observados con mayor frecuencia en los pequeños animales serían los relacionados con el tracto gastrointestinal.

Usos/Indicaciones

La cefuroxima es una cefalosporina de 2ª generación semisintética con mayor actividad contra algunas bacterias gramnegativas cuando se la compara con las de 1ª generación. Está disponible para administración oral y parenteral. Puede ser útil en los pequeños animales cuando se desea administrar una cefalosporina para el tratamiento de infecciones susceptibles a la cefuroxima pero son resistentes a las cefalosporinas de 1ª generación, cuando se desea una mayor cobertura contra bacterias gramnegativas en la profilaxis quirúrgica o cuando se requieren altos niveles en el SNC. Sin embargo, se dispone de poca información en consideración con el uso clínico en los pequeños animales.

Farmacología/Acciones

La cefuroxima, como otras cefalosporinas, es bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana. Su espectro de actividad es similar al de la cefalexina pero es más activa contra bacterias gramnegativas, incluyendo cepas de E. coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella y Enterobacter. No es efectiva contra los estafilococos resistentes a la meticilina, Pseudomonas, Serratia o Enterococcus. Para más información sobre la farmacología de las cefalosporinas y el correspondiente espectro de acción dirigirse a la monografía de Cefalosporinas individuales.

Farmacocinética

No se encontró información sobre la farmacocinética de la cefuroxima en perros, gatos o caballos.

En las personas, la cefuroxima axetil es bien absorbida después de la administración oral y se hidroliza con rapidez en la mucosa intestinal y en la circulación hacia el componente precursor. Los rangos de biodisponibilidad, en promedio, van desde 37% (en ayunas) hasta 52% (con comida). Los níveles séricos máximos ocurren unas 2-3 horas posteriores a la dosificación oral. Cuando se administra la sal sódica por vía IM, los niveles máximos se presentan dentro de los 15 minutos a 1 hora. La cefuroxima es ampliamente distribuida después de la absorción, incluyendo huesos, humor acuoso y líquido articular. Los niveles terapéuticos pueden ser alcanzados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) si las meninges están inflamadas. La unión a las proteínas plasmáticas en las personas varía entre 35-50%. La cefuroxima es principalmente excretada sin cambios en la orina; la vida media de eliminación en los pacientes con función renal normal es entre 1 y 2 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se dispone de información específica para pacientes veterinarios. En las personas, la cefuroxima está contraindicada en los pacientes hipersensibles a esta u otras cefalosporinas. Se recomienda el ajuste de la dosis en las personas con grave deterioro de la función renal.

Efectos adversos

Como el uso de la cefuroxima en los animales ha sido limitado, no se ha determinado un perfil completo de efectos adversos. Un estudio de toxicidad de 6 meses con cefuroxima axetil oral a una dosis que varió desde 100 hasta 1600 mg/kg/día en Beagles demostró pocos efectos adversos asociados con la cefuroxima. A la dosis más alta (casi 80 veces la recomendada) se observaron algunos vómitos y ligera supresión de la ganancia de peso. Reducciones menores en el recuento de neutrófilos y de eritrocitos con aumento del tiempo de protrombina fueron otros hallazgos.

Cuando se usa en la práctica clínica en caninos, los efectos gastrointestinales (inapetencia, vómitos, diarrea) deben ser los más esperables, pero se desconoce cuál es su tasa de presentación.

Por lo general, la cefuroxima es bien tolerada por las personas. Puede ocurrir inflamación en el sitio de inyección cuando la droga es administrada por vía IV. Los efectos gastrointestinales (náusea, diarrea) pueden ocurrir pero no son informados con frecuencia. La eosinofilia y la hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia) son posibles. Los efectos neurológicos (pérdida de la audición, convulsiones), la colitis seudomembranosa, las reacciones dermatológicas importantes (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, etc.), los efectos hematológicos (pancitopenia, trombocitopenia) y la nefritis intersticial son todos hallazgos que raras veces han sido documentados en las personas.

Seguridad en reproducción y lactancia

Estudios realizados en ratones a dosis de hasta 6400 mg/kg y en conejas a 400 mg/kg no demostraron efectos adversos fetales. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

La cefuroxima ingresa en la leche materna en bajas concentraciones. Aunque es probable que sea segura para las crías lactantes, la presentación de posibles efectos adversos no puede descartarse, en particular en relación con alteraciones de la flora intestinal con la resultante diarrea.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los Beagles que recibieron una dosis oral de hasta 1600 mg/kg/día toleraron bien la cefuroxima (véase Efectos adversos).

En las personas, se describió el desarrollo de irritación cerebral con convulsiones en grandes sobredosis. Los niveles plasmáticos de cefuroxima pueden ser reducidos con hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cefuroxima, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad —controlar la función renal; sin embargo, los aminoglucósidos y las cefalosporinas pueden tener un efecto sinérgico o aditivo contra algunas bacterias gramnegativas (Enterobacteriaceae).
- FUROSEMIDA, TORSEMIDA. Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad.
- PROBENECIDA. Reduce la excreción renal del cefaclor.

Consideraciones de laboratorio

- La cefuroxima puede causar resultados falsos positivos en las determinaciones de glucosa en orina cuando se emplea solución de sulfato cúprico (solución de Benedict o de Fehling, *Clinitest*®). Los análisis que utilizan glucosa oxidasa (*Tes-Tape*®, *Clinistix*®) no son afectados por las cefalosporinas.
- En las personas, en particular aquellos con azotemia, las cefalosporinas produjeron resultados falsos positivos con la reacción de Coombs directa.

Posologias

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) Para las infecciones de tejidos blandos: 10 mg/kg oral, cada 12 horas durante 10 días. Para infecciones sistémicas: 15 mg/kg IV cada 8 horas. Para la meningitis: 30 mg/kg IV cada 8 horas. Nota: todas las dosis son extrapoladas de medicina humana (Greene, Hartmann y col., 2006).

Para la profilaxis quirúrgica:

a) 20 mg/kg IV 30 minutos previo a la cirugía y cada 2 horas durante la intervención (Greene, Hartmann y col., 2006).

Controles

- Eficacia clínica.
- Control de la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

Información al cliente

- Administrar las tabletas orales con alimento, ya que esto puede aumentar la absorción de la droga.
- Evitar aplastar las tabletas; si se mezclan con la comida, le dan un fuerte sabor amargo; si las tabletas deben ser trituradas, administrarlas con productos lácteos (como leche o leche chocolatada) para mejorar la absorción y la palatabilidad.
- Administrarla siguiendo las instrucciones del veterinario; aun cuando el animal parezca estar bien, continuar el tratamiento durante todo el período prescrito.
- Contactar con el veterinario si el animal desarrolla un cuadro grave de vómitos/diarrea o erupciones/picazón.

Ouimica/Sinónimos

La cefuroxima axetil se presenta como un polvo blanco o casi blanco, insoluble en agua y poco soluble en alcohol deshidratado.

La cefuroxima sódica se presenta como un polvo higroscópico blanco o casi blanco que es libremente soluble en agua.

Puede también ser conocida como: CCI-15641, cefuroxim, cefuroximum, cefuroksiimi o cefuroksimas; se han registrado muchas marcas comerciales en el mundo.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de cefuroxima axetil deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados, a temperatura ambiente (15-30 °C); protegerlas de la excesiva humedad.

El polvo para suspensión debe ser almacenado a 2-30 °C. Una vez reconstituido, debe ser guardado en la heladera (2-8 °C) y el remanente debe ser descartado después de 10 días.

El polvo para inyección por infusión debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C). El polvo puede oscurecerse pero esto no indica pérdida de potencia. Cuando se reconstituye en agua estéril a una concentración de 90 mg/ml, la solución resultante es estable durante 24 horas a temperatura ambiente y 48 horas si es refrigerada. Si se diluye más, es compatible con soluciones IV tales como dextrosa al 5% en agua, solución salina normal o solución de Ringer; la solución resultante es estable durante 24 horas a temperatura ambiente y hasta 7 días si es refrigerada.

Las drogas declaradas **compatibles** cuando son mezcladas con cefuroxima para uso IV incluyen clindamicina, furosemida y metronidazol. Las drogas que pueden ser dadas en un punto en Y junto con cefuroxima en infusión corriendo incluyen morfina, hidromorfona y propofol. Los aminoglucósidos, la ciprofloxacina o la ranitidina no deben administrarse con cefuroxima.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cefuroxima axetil (tabletas con cobertura): 125, 250 y 500 mg; Ceftin® (GlaxoWellcome); genéricos; (Rx).

Cefuroxima axetil (polvo para suspensión oral): 25 mg/ml y 50 mg/ml en frascos con 50 y 100 ml; *Ceftin*® (GlaxoWellcome); (Rx).

Cefuroxima sódica (polvo para inyección): frascos con 750 mg, 1,5 g y 7,5 g (en bulto); *Zinacef*® (GlaxoWellcome); genéricos; (Rx). También está disponible en bolsas congeladas de 50 ml premezcladas con 750 mg y 1,5 g.

CETIRICINA, CLORHIDRATO DE

Zyrtec®

ANTIHISTAMÍNICO DE 2ª GENERACIÓN

Consideraciones al recetar

- ▶ Antihistamínico para uso oral con escaso efecto sedante.
- Experiencia clínica limitada en medicina veterinaria; las dosis recomendadas en perros y gatos varían mucho, pero la droga parece ser bien tolerada.
- Puede causar vómitos, hipersalivación o somnolencia en los pequeños animales.
- Es costoso cuando se lo compara con los antihistamínicos de la generación; están apareciendo productos genéricos.

Usos/Indicaciones

La cetiricina es un antihistamínico bloqueante de los receptores H₁ que puede ser útil como tratamiento adyuvante de los cuadros pruriginosos mediados por la histamina en perros y gatos.

Farmacología/Acciones

La cetiricina, un metabolito humano de la hidroxicina, es un antihistamínico no sedante (cuando se lo compara con los de 1ª generación) de la clase piperacina. Inhibe de manera selectiva a los receptores periféricos H₁. La cetiricina no posee un efecto anticolinérgico o antiserotoninérgico significativo. Se cree que no se produce tolerancia a sus efectos antihistamínicos.

Farmacocinética

No se encontró información específica para la farmacocinética de la cetiricina en los perros. En un estudio llevado a cabo con gatos (Papich, Schooley y col., 2006) después de administrar una dosis oral de 5 mg, el volumen de distribución fue 0,26 L/kg y la depuración de 0,3 ml/L/minuto. La vida media de eliminación terminal fue de casi 11 horas. La concentración plasmática promedio permaneció por encima de 0,85 µg/ml (una concentración que en las personas fue descrita como efectiva) durante 24 horas posteriores a la administración.

Después de la administración oral en las personas, la concentración máxima de cetiricina ocurre en 1 hora, aproximadamente. El alimento puede demorar la extensión de la absorción pero no la afecta. En las personas, el 93% de la droga está unida a las proteínas plasmáticas y los niveles cerebrales alcanzan al 10% del hallado en el plasma. Alrededor del 80% de la droga se excreta por orina, la mayor parte sin sufrir cambios. La vida media de eliminación es de unas 8 horas; por lo general, los efectos antihistamínicos persisten durante 24 horas después de una dosis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se ha encontrado información disponible para pacientes veterinarios. En las personas, la cetiricina está contraindicada en los pacientes hipersensibles a esta droga o a la hidroxicina. Se recomienda el ajuste de la dosis en las personas con grave deterioro de la función renal o hepática o en sujetos de más de 76 años de edad.

El producto combinado que contiene seudoefedrina no es apropiado para su uso en perros y gatos.

Efectos adversos

La cetiricina parece ser bien tolerada por perros y gatos. Algunos perros han evidenciado vómitos e hipersalivación después de la administración. La utilización de altas dosis en perros pequeños puede provocar somnolencia.

En las personas, los principales efectos adversos documentados han sido somnolencia (13%) y boca seca (5%). Rara vez se observan hipersensibilidad o hepatitis.

Seguridad en reproducción y lactancia

En ratones, ratas y conejas preñadas, dosis aproximadamente 40, 180 y 220 veces superiores a la recomendada para las personas, respectivamente, cuando se las comparó en base a la dosificación de mg/m² no causaron efectos teratogénicos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

En Beagles, aproximadamente el 3% de una dosis fue excretada por leche. Aunque es probable que su uso en pacientes veterinarios en lactación sea seguro, el fabricante no recomienda usar cericina en la mujer que está amamantando.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay limitada información disponible. La dosis letal mínima descrita por vía oral en ratones y ratas es 237 mg/kg (95 veces la dosis para una persona adulta, basada en la dosificación mg/m²) y 562 mg/kg (460 veces la dosis para una persona adulta, basada en la dosificación mg/m²), respectivamente. A diferencia de otros antihistamínicos no sedantes (como la terfenadina y el astemizol, no comercializados más en los Estados Unidos), la cetiricina no prolonga apreciablemente el intervalo QT en el registro electrocardiográfico a niveles séricos altos.

La sobredosis de productos con cetiricina que también contienen seudoefedrina (*Zyrtec-D 12 Hour®*) puede ser importante. Se aconseja contactar con un centro de control de intoxicación animal ante esta situación.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cetiricina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ DEPRESORES DEL SNC. Depresión aditiva sobre el SNC si se usan con cetiricina.

Consideraciones de laboratorio

No se ha observado ninguna; sin embargo, se sugiere la suspensión del medicamento si se va a realizar una prueba cutánea de hipersensibilidad.

Posologías

CANINOS:

- a) Para la dermatitis atópica: 1 mg/kg oral 1 vez por día, con o sin alimento. El control satisfactorio del prurito fue observado en el 18% de los perros evaluados en el estudio (Cook, Scott y col., 2004).
- b) Para la dermatitis atópica: 5-10 mg totales, oral, 1 vez por día (Thomas, 2005a).
- c) Para la dermatitis alérgica: 1 mg/kg oral cada 12 horas (Hillier, 2004).

FELINOS:

- a) Como tratamiento adyuvante de la rinosinusitis crónica sin respuesta: 5 mg totales oral cada 12 horas (Hawkins y Cohn, 2006).
- b) Para el tratamiento adyuvante de las dermatopatías eosinofilicas: 5 mg totales oral cada 12 horas (Hnilica, 2003b).
- c) Para el tratamiento adyuvante del prurito: 2,5-5 mg totales oral 1 vez por día (MacDonald, 2002a).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (vómitos, somnolencia).

Información al cliente

- Advertir al propietario del posible costo.
- Los posibles efectos adversos incluyen reacciones gastrointestinales (vómitos, hipersalivación) y somnolencia.
- Puede administrarse sin considerar el estado alimenticio.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de cetiricina se presenta como un polvo cristalino blanco o casi blanco, libremente soluble en agua. Una solución al 5% tiene un pH de 1,2-1,8.

La cetiricina también puede ser conocida como: UCB-P071, P-071, cetirizina, cetirizini, cetirizini, ceterizino o *Zyrtec*®; se presentan muchas marcas registradas en el mundo.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas a 20-25 °C; se permite su traslado a 15-30 °C. El jarabe oral puede ser almacenado a temperatura ambiente o en una heladera.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cetiricina, clorhidrato de (tabletas con cobertura): 5 y 10 mg; Zyrtec ® (Pfizer); genéricos; (Rx).

Cetiricina, clorhidrato de (tabletas masticables, sabor uva): 5 y 10 mg; *Zyrtec*® (Pfizer); genéricos; (Rx).

Cetiricina, clorhidrato de (jarabe): 1 mg/ml (sabor banana/uva) en frascos con 120 y 480 ml; Zyrtec® (Pfizer); (Rx).

Cetiricina, clorhidrato de: 5 mg, con 120 mg clorhidrato de seudoefedrina (tabletas con liberación extendida); *Zyrtec-D 12 Hour*® (Pfizer); (Rx).

CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B₁₂)

VITAMINA/NUTRICIONAL

Consideraciones al recetar

- Usada para el tratamiento parenteral por deficiencia de vitamina B₁₂.
- ▶ Muy segura.

Usos/Indicaciones

La cianocobalamina se usa para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂. La malabsorción del nutriente secundaria a una enfermedad gastrointestinal o deficiencias de cromo en la dieta (en los rumiantes) puede estar asociada con deficiencias dietarias de vitamina B₁₂. Como parece haber un alto porcentaje de gatos con insuficiencia pancreática exocrina o enfermedad gastrointestinal que son deficientes en cobalamina, hay un considerable interés por la evaluación de la cobalamina (vitamina B₁₂) sérica en estos pacientes. Los Schnauzer gigantes pueden tener un defecto genético que afecta la localización del factor intrínseco-cobalamina, causando una deficiencia de la misma. Los perros con enfermedad intestinal inflamatoria también pueden desarrollar una deficiencia en cobalamina.

Farmacología/Acciones

La vitamina B₁₂ (cobalamina), una vitamina hidrosoluble que contiene cobalto, sirve como un cofactor importante para

muchas reacciones enzimáticas en los mamíferos, las cuales son necesarias para el normal desarrollo, función y reproducción celular, síntesis de nucleoproteínas y mielina, metabolismo de los aminoácidos y la eritropoyesis. Se requiere cobalamina para la utilización del folato; la deficiencia de vitamina B₁₂ puede causar una deficiencia funcional de folato. A diferencia de lo que ocurre en las personas, las anemias macrocíticas no parecen ser un componente importante de la deficiencia de cobalamina en perros y gatos.

Los signos clínicos asociados con deficiencia de cobalamina en los gatos pueden incluir pérdida de peso, mal estado del manto piloso, vómitos o diarrea. Se puede observar aumento de la concentración sérica de metionina y ácido metilmalónico o disminución de la concentración sérica de cistationina y cisteína. Los niveles de homocisteína no parecen estar afectados.

En los perros, la deficiencia de cobalamina puede causar o contribuir con la presentación de inapetencia, diarrea, pérdida de peso, leucopenia o metilmalonilaciduria.

En los rumiantes, la vitamina B₁₂ parece ser sintetizada por la microflora ruminal y requiere la presencia de cobalto en la dieta para su formación. Los signos clínicos vistos con la deficiencia de cobalamina asociada con la deficiencia de cobalto en los bovinos y los ovinos incluyen inapetencia, apatía, mal estado del manto piloso o del vellón, mala producción de leche, pérdida de peso o falla en el desarrollo.

Farmacocinética

Una vez ingerido el alimento en los mamíferos monogástricos, la cobalamina presente en él se une a las proteínas (haptocorrina) en el estómago. Este complejo es degradado por las proteasas pancreáticas duodenales pero la cobalamina es luego unida al factor intrínseco, una proteína producida en el estómago y el páncreas del perro, sólo en el páncreas de los gatos y sólo en el estómago de las personas. El complejo factor intrínseco-cobalamina es absorbido en el intestino delgado donde se une a la cubulina, la cual facilita su entrada a la ciculación portal. Una proteína llamada transcobalamina 2 (TC II) luego se une a la cobalamina, permitiendo su entrada a las células blanco. Parte de la cobalamina es rápidamente excretada por la bilis, ocurriendo una recirculación enterohepática. Los perros y los gatos, a diferencia de las personas, no poseen la proteína de unión a la cobalamina TCI. Esto significa que los perros y los gatos con deficiencia en vitamina B₁₂ o con malabsorción pueden disminuir con rapidez sus almacenamientos de B₁₂ en uno o dos meses mientras que en las personas esto puede llevar en

En los gatos normales, la vida media circulante de la cobalamina es 13 días, aproximadamente, pero en 2 gatos con enfermedad intestinal inflamatoria fue de sólo 5 días (Simpson, Fyfe y col., 2001).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se han documentado contraindicaciones para la administración inyectable en los animales domésticos. En las personas, la cianocobalamina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a ella o a la hidroxicobalamina.

Efectos adversos

La cianocobalamina parece ser muy bien tolerada cuando es administrada por vía parenteral en los animales. En las personas, se ha documentado la anafilaxía con baja frecuencia de presentación después del uso parenteral. Algunas personas se quejan por dolor en el sitio de inyección pero esto es poco frecuente.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aparentemente no se han llevado a cabo estudios que documenten la seguridad en personas o animales, pero es probable que sea segura. Se piensa que la deficiencia de vitamina B₁₂ causa efectos teratogénicos.

A pesar de que la vitamina B₁₂ puede ser excretada en la leche, es segura mientras se está en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Si bien no se encontró información, es poco probable que una sobredosis inadvertida de cianocobalamina dada por vía SC o IM cause una morbilidad significativa.

Interacciones medicamentosas

No se han identificado importantes interacciones medicamentosas cuando la cianocobalamina es administrada por vía parenteral.

Consideraciones de laboratorio

- Las muestras de suero a ser analizadas en busca de cobalamina y/o folato deben ser protegidas de la luz y del excesivo calor.
- Si se van a determinar los valores de cobalamina por medio de un método microbiológico, el uso concurrente de antibióticos pueden causar niveles séricos o un recuento eritrocitario falsamente disminuidos.

Posologías

CANINOS:

- a) Para la deficiencia de cobalamina en perros con graves trastornos gastrointestinales: cianocobalamina inyectable 25 μg/kg 1 vez por semana durante 4-6 semanas y luego 1 vez por mes para mantener niveles séricos normales (Zoran, 2006d).
- b) Para la deficiencia de cobalamina asociada con enfermedad gastrointestinal: basándose en el tamaño corporal, 250-800 μg SC, 1 vez por semana, durante 6 semanas, luego una dosis más al mes y volver a evaluar el cuadro 1 mes después de eso. Esta revaluación es importante para determinar si se indica continuar con la suplementación con cobalamina (Stiener, 2005).
- c) Para la deficiencia de cobalamina asociada con insuficiencia pancreática exocrina: 250-500 µg por vía parenteral; repetir el tratamiento basándose en los niveles séricos (Westermarck, Wiberg y col., 2005).

FELINOS:

- a) Para la deficiencia de cobalamina en gatos con enfermedad intestinal inflamatoria: 250-500 μg totales por gato SC, 1 vez por semana durante 6 semanas y luego cada 1-2 meses (Marks, 2003).
- b) Para la deficiencia de cobalamina asociada con enfermedad gastrointestinal: dependiendo del tamaño corporal, 150-250 μg SC 1 vez por semana durante 6 semanas, una dosis más al mes y evaluar nuevamente el cuadro 1 mes más tarde. La revaluación es importante para determinar si se indica continuar con la suplementación con cobalamina (Stiener, 2005).
- c) Para la deficiencia de cobalamina asociada con insuficiencia pancreática exocrina: 100-250 μg SC 1 vez por semana; evaluar periódicamente los niveles de cobalamina y folato (Westermarck, Wiberg y col., 2005).

EQUINOS:

 a) Para la deficiencia de vitamina B₁₂: 1-2 ml de una solución inyectable de 1000 μg/ml (1000-2000 μg) por vía IM o SC; la dosis se puede repetir 1-2 veces por semana, según la respuesta o el estado del paciente (información en el prospecto de Amtech Vitamin B_{12} 1000 mg - IVX).

BOVINOS/OVINOS:

- a) Para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂ asociada con la deficiencia de cobalto: corderos: 100 μg inyectado 1 vez por semana; en ovinos adultos: 300 μg inyectados 1 vez por semana (Baxter 1986).
- b) Para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂ asociada con la deficiencia de cobalto: bovinos y ovinos: 0,2-0,4 ml de una solución inyectable de 5000 μg/ml (1000-2000 μg) por vía IM o SC; la dosificación puede repetirse a intervalos semanales si es necesario (información en el prospecto; Vitamin B₁₂ 5000 μg Butler).

PORCINOS:

a) Para la deficiencia de vitamina B₁₂: 0,1-0,4 ml de una solución inyectable de 5000 μg/ml (500-2000 mg) por vía IM o SC; la dosis puede repetirse a intervalos semanales, si es necesario (información en el prospecto; Amtech Vitamina B₁₂ 5000 μg - IVX).

Controles

- Niveles de cobalamina.
- En los pequeños animales: estado del folato; antes y después del tratamiento con cianocobalamina.
- Signos clínicos asociados con la deficiencia.
 Hemograma completo: datos basales y controles continuos si dan anormales.

Información al cliente

- Se pueden necesitar varias semanas posteriores al comienzo de la administración de la vitamina B₁₂ antes de ver una mejoría.
- La deficiencia de vitamina B₁₂ en los animales puede requerir un tratamiento de por vida.
- Como la cianocobalamina puede ser administrada por vía SC, se puede enseñar a los clientes su uso en la casa, pero se debe poner énfasis en la importancia de los seguimientos continuos con el veterinario.

Química/Sinónimos

La cianocobalamina se presenta como un polvo cristalino o en cristales rojos oscuros. Es poco soluble en agua (1 en 80) y soluble en alcohol. Cuando está en forma anhidra es muy higroscópica y puede absorber cantidades sustanciales de agua presentes en el aire.

La vitamina B₁₂ también puede ser conocida como cobalamina. La cianocobalamina también puede conocerse como: cyanocobalaminum, cobamin, cianokobalamina, cycobemin; existen muchas marcas comerciales registradas en el mundo.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La cianocobalamina inyectable debe ser almacenada por debajo de 40 °C; protegerla de la luz y del congelamiento. La inyección de cianocobalamina es compatible con todos los líquidos IV utilizados con frecuencia.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Cianocobalamina (vitamina B_{12}), inyectable: frascos multidosis con 1000, 3000 y 5000 µg/ml en 100, 250 y 500 ml; genéricos; (Rx). Los productos pueden estar rotulados como cianocobalamina o

vitamina B₁₂, y están aprobados para ser usados en bovinos, caballos, perros, gatos, ovejas y cerdos.

Hay muchos productos combinados, tanto para administración por vía oral o inyectable, que contienen cianocobalamina como uno de los ingredientes. No hay recomendaciones para su uso cuando existe deficiencia de cobalamina.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cianocobalamina (vitamina B₁₂ cristalina), inyectable: 100 μg (0,1 mg)/ml y 1000 μg (1 mg)/ml en frascos de tamaño variable, desde 1 ml (monodosis) hasta 10 y 30 ml (frascos multidosis); genéricos; (Rx). Más allá de los productos genéricos aprobados, se cuenta con varios nombres comerciales, incluyendo *Cyanoject®*, *Rubesol®*, *Crysti®* o *Crystamine®*.

También se dispone de tabletas para administración oral pero no son apropiadas para el tratamiento de la deficiencia de cobalamina en los pequeños animales. Se comercializa un producto para administración nasal pero no hay información sobre su uso en perros y gatos.

CICLOFOSFAMIDA

Cytoxan®, Neosar®

INMUNOSUPRESOR/ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico/inmunosupresor empleado en caninos y felinos para diferentes alteraciones.
- ▶ Contraindicaciones: anafilaxia previa; no absoluta, pero cautela en pacientes que tienen leucopenia, trombocitopenia, radioterapia previa, deterioro funcional hepático o renal, o en aquellos en los que la inmunosupresión puede ser peligrosa (por ej., infección).
- ▶ Potencialmente teratogénica, fetotóxica.
- Los efectos adversos primarios son mielosupresión, efectos gastrointestinales, alopecia (especialmente en Caniche, Viejo pastor inglés, etc.) y cistitis hemorrágica.
- ▶ La supervisión adecuada es esencial.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la ciclofosfamida se utiliza primariamente en animales pequeños (perros y gatos), en combinación con otros agentes, como antineoplásico (linfoma, leucemia, carcinomas y sarcomas) o inmunosupresor (lupus eritematoso sistémico, trombocitopenia y anemia inmunomediadas, pénfigo, artritis reumatoidea, uretritis proliferativa, etc.). Su uso para el tratamiento de la anemia hemolítica inmunomediada aguda es controvertido; hay evidencia de que no se agregan beneficios cuando se la usa con la prednisona.

La ciclofosfamida también se ha utilizado como agente de esquila química en ovinos.

Farmacología/Acciones

Si bien comúnmente se la categoriza como un agente alquilante, el compuesto madre (ciclofosfamida) es una prodroga y sus metabolitos, como la mostaza fosforamida, actúan como agentes alquilantes que interfieren con la duplicación del ADN, la transcripción

y la duplicación del ARN, y por último alteran la función de los ácidos nucleicos. Las propiedades citotóxicas de la ciclofosfamida también son acrecentadas por su actividad fosforilante.

La ciclofosfamida tiene una marcada actividad inmunosupresora y la producción de glóbulos blancos y la síntesis de anticuerpos disminuyen, pero los mecanismos exactos para esta actividad no se descubrieron en su totalidad.

Farmacocinética

Si bien la farmacocinética de la ciclofosfamida no ha sido aparentemente detallada en perros o gatos, se supone que su manejo es similar al de las personas. Se absorbe bien después de la administración oral, alcanzándose niveles máximos dentro de la hora de la administración. La ciclofosfamida y sus metabolitos se distribuyen en todo el cuerpo, incluyendo el líquido cefalorraquídeo (aunque en niveles subterapéuticos). La afinidad por las proteínas es mínima; la droga se distribuye en la leche y se supone que atraviesa la placenta.

La ciclofosfamida es metabolizada en el hígado a varios metabolitos. Cuáles son los metabolitos causantes de las propiedades citotóxicas son un motivo de controversias. Después de la inyección IV, la vida media sérica de la ciclofosfamida es aproximadamente 4-12 horas, pero la droga/metabolitos se pueden detectar hasta 72 horas después de la administración. La mayor parte de la droga es excretada como metabolitos y sin modificar en la orina,

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La ciclofosfamida no debe ser usada en pacientes que han manifestado reacciones anafilácticas hacia la droga; más allá de esto, no hay contraindicaciones absolutas para el empleo de la ciclofosfamida Sin embargo, debe ser utilizada con prudencia en pacientes con leucopenia, trombocitopenia, terapia radiante previa, disfunción hepática o renal, o en aquellos en los que la inmunosupresión puede ser peligrosa (por ej., procesos infecciosos). En los pacientes que desarrollan mielosupresión hay que demorar la siguiente dosificación hasta que exista un recuento adecuado.

Debido al potencial desarrollo de efectos adversos graves, la ciclofosfamida sólo debería ser utilizada en pacientes bajo supervisión adecuada y regular.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos en animales asociados con la ciclofosfamida son mielosupresión, gastroenterocolitis (anorexia, náusea, vómito, diarrea), alopecia (en especial en razas con pelajes de crecimiento continuo como Caniche, Viejo pastor inglés) y cistitis hemorrágica.

Los efectos mielosupresores de la ciclofosfamida impactan, primariamente, en las líneas de glóbulos blancos, pero también pueden alcanzar la producción de plaquetas y glóbulos rojos. El nadir leucocitario ocurre, por lo regular, entre los 7-14 días después de la administración y pueden necesitarse hasta 4 semanas para la recuperación. Cuando se usa con otras drogas que causan mielosupresión, los efectos tóxicos pueden estar exacerbados.

La cistitis hemorrágica estéril inducida por la ciclofosfamida se considera causada por el metabolito acroleína. Hasta el 30% de los perros que reciben ciclofosfamida a largo plazo (>2 meses) pueden experimentar este inconveniente. La administración de furosemida junto con la ciclofosfamida puede reducir la posibilidad de presentación de este efecto adverso.

En los gatos, la cistitis inducida por la ciclofosfamida es poco frecuente. Los signos iniciales pueden ser hematuria y disuria. Dado que la cistitis bacteriana no es poco común en los pacientes inmunosuprimidos, se la debe descartar mediante la realización de urocultivos. El diagnóstico de la cistitis inducida por ciclofosfamida es alcanzado mediante urocultivo negativo y la presencia de sedimento inflamatorio hallado durante el análisis de orina. Como la fibrosis vesical y/o el carcinoma de células transicionales de la vejiga también se asocian con el empleo de la ciclofosfamida, estos problemas deben ser descartados mediante un estudio radiográfico contrastado. Se piensa que la incidencia de cistitis inducida por la ciclofosfamida puede ser minimizada aumentando la producción de orina y estimulando la micción frecuente. La droga es administrada durante la mañana y el animal es alentado a beber/orinar siempre que sea factible. Las recomendaciones para el tratamiento de la cistitis inducida por ciclofosfamida incluyen la suspensión de la administración de la ciclofosfamida, furosemida y corticosteroides. Los casos refractarios se han tratado con desbridamiento quirúrgico, instilación de formol al 1% o DMSO al 25% en la vejiga.

Otros efectos adversos que pueden notarse con la administración de ciclofosfamida incluyen infiltrados y fibrosis pulmonares, depresión, inmunosupresión con hiponatremia, y leucemia.

En los perros que se recuperan de una anemia hemolítica inmunomediada, reducir la droga con lentitud durante varios meses y supervisar buscando signos tempranos de recurrencia. El retiro rápido puede conducir a una respuesta hiperinmune por rebote.

Seguridad en reproducción y lactancia

El empleo seguro de la ciclofosfamida en la gestación no ha sido establecido y tiene potencial teratogénico y embriotóxico. La ciclofosfamida puede inducir esterilidad (puede ser temporal) en machos. En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase D para empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a esta droga como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estas medicaciones deben ser empleadas con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a su amenaza.)

La ciclofosfamida es distribuida en la leche y no se suele recomendar el amamantamiento cuando la madre está recibiendo la droga.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Sólo existe información limitada acerca de las sobredosis agudas con esta droga. La dosis letal en los perros es de 40 mg/kg IV. Si se produce una sobredosis oral, se indica el vaciamiento intestinal y el animal debe ser internado para la atención de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ciclofosfamida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALOPURINOL. Puede aumentar la mielosupresión causada por la ciclofosfamida.
- DROGAS CARDIOTÓXICAS (por ej., doxorrubicina). Usar con cautela cuando se emplea ciclofosfamida junto con otros agentes cardiotóxicos ya que puede ocurrir potenciación de este efecto.
- CLORANFENICOL. Puede inhibir el metabolismo de la ciclofosfamida.

- IMIPRAMINA. Puede inhibir el metabolismo de la ciclofosfamida.
- FENOBARBITAL (u otros barbitóricos). La administración de estas drogas durante un tiempo prolongado aumenta la velocidad del metabolismo de la ciclofosfamida hacia metabolitos activos por medio del proceso de inducción enzimática microsomal y aumenta la posibilidad de desarrollo de toxicidad.
- FENOTIACINAS. Pueden inhibir el metabolismo de la ciclofosfamida.
- YODURO DE POTASIO. Puede inhibir el metabolismo de la ciclofosfamida.
- SUCCINILCOLINA. El metabolismo puede ser enlentecido con la resultante prolongación de los efectos, ya que la ciclofosfamida puede disminuir los niveles de seudocolinesterasa circulante.
- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACIDAS. Pueden aumentar la mielosupresión causada por la ciclofosfamida.
- VITAMINA A. Puede inhibir el metabolismo de la ciclofosfamida.

Consideraciones de laboratorio

- Los niveles del ácido úrico (en sangre y orina) pueden aumentar después de administrar ciclofosfamida.
- Las propiedades inmunosupresoras de la ciclofosfamida pueden causar resultados falsos negativos en las pruebas cutáneas con una variedad de antígenos, incluyendo tuberculina, Candida y Trichophyton.

Posologías

Para hallar más información sobre el uso de la ciclofosfamida como parte de protocolos quimioterápicos, dirigirse a los protocolos presentes en el Apéndice u otros de numerosas referencias incluyendo: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th Edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd Edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th Edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd Edition (Tilley y Smith, 2004).

Nota: en las tabletas orales, el ingrediente activo está contenido dentro de la tableta interna circundada por otra externa inerte. Si las tabletas son divididas o fragmentadas puede ser difícil lograr una dosificación precisa. Cuando se va a dosificar a perros muy pequeños o a gatos, las farmacias magistrales pueden formular productos para uso oral que contienen menos de 25 mg.

CANINOS:

Para las enfermedades neoplásicas susceptibles:

a) 50 mg/m² oral 4 días/semana o una sola dosis de 250 mg/m², oral, 1 vez cada 3 semanas; la dosis IV varía entre 100 y 300 mg/m² por semana, dependiendo del protocolo utilizado (Kitchell, 2005).

Como inmunosupresor:

- a) Para el tratamiento adyuvante de la anemia hemolítica inmunomediada (probablemente se la debería reservar para perros con hemólisis intravascular fulminante, autoaglutinación o en aquellos que requieren transfusiones repetidas o tienen reticulocitopenia persistente). En un primer momento, administrar 2 mg/kg/día IV u oral durante 4 días; no tratar durante 3 días y luego repetir el ciclo (Bucheler y Cotter, 1995).
- Para la trombocitopenia inmunomediada: cuando el tratamiento con corticosteroides es inefectivo, se puede usar vincristina, azatioprina o ciclofosfamida. La dosis de esta últi-

- ma es 50 mg/m² oral 1 vez por día durante 3-4 días por semana. La dosis inicial se puede administrar por vía IV. Si existe disminución de la función renal o hepática, disminuir la dosis. Después de 1-4 semanas, disminuir la dosis de a poco y suspender la administración cuando el recuento plaquetario sea superior a 100.000/µl. Puede producirse una importante hemorragia secundaria a trombocitopenia y cistitis hemorrágica; usar con cuidado (Young, 1988).
- c) Para la artritis reumatoidea: junto con glucocorticoides (prednisona/prednisolona); administrar la ciclofosfamida por vía oral, 1 vez por día durante la mañana, 4 días consecutivos cada semana, a una dosis de 2,5 mg/kg si el paciente pesa menos de 10 kg, 2 mg/kg si pesa 10-35 kg, y 1,5 mg/kg si pesa más de 35 kg. Suspender: 1 mes después de la remisión de la inflamación sinovial (determinada por punción articular), después de 4 meses de tratamiento, o cuando se desarrolla cistitis hemorrágica. Cuando se presenta una cistitis, cambiar a azatioprina (Tangner y Hulse, 1988)
- d) Para la polimiositis: junto con esteroides, si éstos por sí solos no fueron efectivos; administrar 1 mg/kg oral 1 vez por día durante 4 días y suspender durante 3 días. Disminuir la dosis concurrente de prednisona a 1 mg/kg/día (Knaack, 1988).
- e) Para la poliartritis: en la mayoría de los casos, el tratamiento inicial es intentar la inmunosupresión con dosis altas de corticosteroides (prednisolona 2-4 mg/kg/día en dosificación dividida, durante 2 semanas; luego, reducir gradualmente la dosis en las siguientes 4-8 semanas); mantener el tratamiento para ayudar a evitar las recaídas. Si esto ocurre o la respuesta a la prednisolona es mala, agregar ciclofosfamida oral en esquema diario a una dosis de 1,5 mg/kg para los perros de más de 30 kg, 2 mg/kg para perros de 15-30 kg y 2,5 mg/kg para perros por debajo de los 15 kg. Administrar la ciclofosfamida durante 4 días consecutivos cada semana, siguiendo el esquema antedicho lo más que se pueda, tratando de no dividir las tabletas. También se puede administrar por vía oral en dosis de prednisolona 0,25-0,5 mg/kg/día. Continuar el tratamiento durante 2-4 meses pero no prolongar la administración de ciclofosfamida más allá de 4 meses, debido a la toxicidad vesical. Evaluar la orina a la semana en busca de sangre y detener la administración si ésta se detecta. Realizar controles con hemograma cada 7-14 días; si el recuento leucocitario cae por debajo de 6000/mm3 o el recuento plaquetario es inferior a 125.000/mm3, reducir la dosis en un 25%; si el recuento leucocitario cae por debajo de 4000/mm3 o el recuento plaquetario es inferior a 100.000/mm3, detener la administración de la droga durante 2 semanas y retomar el tratamiento con el 50% de la dosis antes dada. Si se produce una recaída o la respuesta es aún mala, se puede agregar levamisol (5-7 mg/kg, oral, día por medio; dosis máxima de 150 mg). El objetivo es detener el tratamiento en 3-6 meses (Bennett, 2005).
- f) Como agente inmunosupresor alternativo para la glomerulonefritis: 2,2 mg/kg/24 horas durante 4 días, suspender durante 3 días y luego repetir (Labato, 2006).

FELINOS:

Para las enfermedades neoplásicas susceptibles:

a) Para el carcinoma mamamario avanzado: doxorrubicina: 30 mg/m² IV cada 3 semanas hasta 4-8 ciclos. Ciclofosfamida: 100 mg/m² oral, 1 vez por día, en los días 3, 4, 5 y 6 después de la administraciónm de doxorrubicina (Loar, 1988).

Como inmunosupresor:

- a) Administrar 2,5 mg/kg 1 vez por día, oral, durante 4 días consecutivos de cada semana durante 3 semanas. Como alternativa, se puede administrar 7 mg/kg IV 1 vez por semana (Hurvitz y Johnessee, 1985).
- b) Para la anemia hemolítica inmunomediada: 50 mg/m² durante 4 días consecutivos por semana. Puede ser excesivo; eficacia no probada (Weiser, 1989a).
- c) Para la artritis reumatoidea: junto con un glucocorticoide (predniso[lo]na); administrar ciclofosfamida oral 1 vez por día, por la mañana, durante 4 días consecutivos de cada semana, a una dosis de 2,5 mg/kg. Suspender: 1 mes después de la remisión de la inflamación sinovial (determinada por punción articular), después de 4 meses de tratamiento o si se desarrolla cistitis hemorrágica. Si se presenta la cistitis, cambiar por azatioprina (Tangner y Hulse, 1988).
- d) Para enlentecer el progreso de la peritonitis infecciosa felina: 2-4 mg/kg oral, 4 veces por semana (Foley, 2005).

OVINOS:

Como agente para esquila química:

a) 25 mg/kg oral, única vez (McConnell y Hughey, 1989).

Controles

- Eficacia. Véase la sección Protocolos de quimioterapia en el Apéndice, o consúltense las referencias en la sección de Posologías para mayor información.
- Toxicidad, véase Efectos adversos. La realización a intervalos regulares de hemogramas y análisis de orina es un requisito obligatorio.

Información al cliente

- Los propietarios deben conocer las posibilidades de toxicidad grave con esta droga, incluyendo la mortalidad relacionada con la ciclofosfamida.
- El cliente debe contactar al veterinario si el animal exhibe signos de sangrado anormal y/o magullamientos.
- Si bien no se requieren precauciones especiales con la manipulación de las tabletas intactas, la exposición directa debe evitarse ante el uso de tabletas partidas o fragmentadas, elixir oral, o con la orina/materia fecal del animal. Si se produce la exposición, lavar el área en su totalidad con agua y jabón.

Química/Sinónimos

La ciclofosfamida, un derivado de la mostaza nitrogenada, se presenta como un polvo cristalino blanco que es soluble en agua y alcohol. La inyección disponible en el comercio tiene un pH de 3 a 7,5.

La ciclofosfamida también puede ser conocida como: CPM, CTX, CYT, B-518, ciclofosfamidum, ciclofosfanum, NSC-26271, WR-138719, Alkyloxan®, Carloxan®, Ciclosmida®, Cicloxal®, Cyclan®, Cyclo-cell®, Cycloblastin®, Cycloblastine®, Cyclostin®, Cycloxan®, Cytophosphan®, Cytoxan® Endoxan®, Endoxana®, Enduxan®, Fosfaseron®, Genoxal®, Genuxal®, Ledoxina®, Neosar® Procytox® o Sendoxan®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La ciclofosfamida en tabletas y polvo para inyección debe ser conservada a temperaturas menores de 25 °C. Se puede exponer a temperaturas de hasta 30 °C durante períodos breves, pero no a mayores valores. Las tabletas deben ser mantenidas en recipientes herméticos. Las tabletas disponibles en el comercio (*Cytoxan*®) son fabricadas en dos niveles, con una tableta blanca que contiene la ciclofosfamida dentro

de otra que la circunda. En consecuencia, la persona que administra la droga no requiere protección contra la exposición a no ser que las tabletas estén rotas o fragmentadas. Debido a como son elaboradas, la fragmentación de las tabletas es un problema y no se recomienda.

La ciclofosfamida inyectable se puede disolver en elixir aromático para ser empleada como solución oral. Cuando se refrigera, es estable durante 14 días.

Después de reconstituir el polvo para inyección con agua estéril o bacteriostática, el producto debería ser utilizado dentro de las 24 horas si se almacena a temperatura ambiente y dentro de los 6 días si es refrigerado.

La ciclofosfamida se considera compatible con las siguientes soluciones IV y drogas: aminoácidos 4,25% en dextrosa al 25%, dextrosa al 5% en salina normal, dextrosa al 5% en agua y cloruro de sodio al 0,9%. También es compatible en jeringa o conectores en Y durante períodos breves con las siguientes drogas: sulfato de bleomicina, cisplatino, clorhidrato de doxorrubicina, droperidol, fluorouracilo, furosemida, heparina sódica, leucovorina calcio, metotrexato sódico, clorhidrato de metoclopramida, mitomicina, sulfato de vinblastina y sulfato de vincristina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias especializadas o a farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ciclofosfamida tabletas con 25 y 50 mg; *Cytoxan*® (Mead Johnson Oncology); Cyclophosphamide (Gensia Sicor); (Rx).

Ciclofosfamida polvo para inyección 75 mg manitol/100 mg ciclofosfamida y 82 mg bicarbonato de sodio/100 mg ciclofosfamida en frascos con 100, 200 y 500 mg, 1 g y 2 g; *Cytoxan® Lyophilized* (Mead Johnson Oncology); (Rx), Neosar® (Gensia Sicor); (Rx).

CICLOSPORINA (SISTÉMICA)

Atopica®, Neoral®, Sandimmune®

INMUNOSUPRESOR

Nota: la información sobre la ciclosporina oftálmica tópica se encuentra en la sección de Agentes oftálmicos, en el Apéndice.

Consideraciones al recetar

- Inmunosupresor (trabaja principalmente sobre la inmunidad celular).
- ▶ Los efectos adversos son básicamente gastrointestinales, pero son inusuales con las dosis rutinarias.
- ▶ Si se emplean productos aprobados para medicina humana, no confundir las dosis del Sandimmune® con Atopica®/Neoral®/Gengraf®, que no son bioequivalentes. Cuando se utilizan productos genéricos, determinar con qué producto son bioequivalentes y dosificar en la forma adecuada.
- Los niveles séricos deben ser medidos para asegurar la eficacia y minimizar los potenciales efectos adversos.
- ▶ El costo puede ser un un punto a considerar.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La ciclosporina puede ser de utilidad como inmunosupresor en enfermedades inmunomediadas (véase Posologías) y como parte de un protocolo para reducir el rechazo de aloinjertos en perros y gatos trasplantados.

Farmacología/Acciones

La ciclosporina es un inmunosupresor que actúa sobre las respuestas inmunes mediadas por células (aunque tiene cierta acción inmunosupresora humoral). Si bien se desconoce el mecanismo de acción exacto, se piensa que la ciclosporina opera mediante la inhibición específica y reversible de los linfocitos inmunocompetentes en la fase G_0 - G_1 del ciclo celular. Los linfocitos T asistentes (T-helper) son el blanco primario pero también se afectan las células T supresoras. La producción y liberación de linfocinas (incluyendo la interleucina-2 y el factor de crecimiento celular T) también son inhibidas por la ciclosporina.

Farmacocinética

La ciclosporina se absorbe mal después de la administración oral y la biodisponibilidad puede ser muy variable entre los pacientes. La emulsión del producto oral (Neoral®) alcanzaría niveles sanguíneos mucho más altos en perros y gatos para una dosis dada y las recomendaciones posológicas cambian en correspondencia. Nota: el Neoral®/Atopica® y Sandimmune® NO son bioequivalentes.

En los perros, el producto oral de empleo veterinario (*Atopica*®) se absorbe con rapidez, pero la biodisponibilidad es variable, pudiendo oscilar entre 23-45%. La presencia de alimento en el tubo gastrointestinal aumenta la variabilidad de la biodisponibilidad reduciéndola en casi el 20%.

La ciclosporina se distribuye en altos niveles en hígado, grasa y células sanguíneas (glóbulos rojos y linfocitos). No ingresa en grado apreciable en el sistema nervioso central.

La droga se metaboliza en forma primaria en el hígado mediante el sistema del citocromo P450 y es excretada en la bilis. Menos del 1% de la dosis se excreta sin modificar en la orina. La vida media de eliminación en el perro se aproxima a 9-12 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La ciclosporina se contraindica en pacientes hipersensibles a ella o a cualquier componente presente en el producto inyectable (como el aceite de ricino polioxietilado). Según el prospecto, se la contraindica en perros con antecedentes de neoplasia maligna. La droga debe ser empleada con cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal.

Efectos adversos

En los perros, es común observar vómito, anorexia y diarrea. También se describió el desarrollo de hiperplasia gingival, hipertricosis, excesiva muda y papilomatosis.

Para disminuir la incidencia de vómitos en perros cuando se inicia el tratamiento, algunos veterinarios comienzan con una dosis baja, dada con alimento, y aumentan la dosis oral durante la primera semana más o menos. Un protocolo (Bloom, 2006a) es: 1-2 mg/kg oral 1 vez por día durante 2 días, 2-3 mg/kg oral 1 vez por día durante 2 días, 3-4 mg/kg oral 1 vez por día durante 3 días y luego 5 mg/kg oral 1 vez por día durante 30 días. Durante los primeros 10 días se suministra metoclopramida 30 minutos antes de la administración de la ciclosporina. Durante los primeros 14 días, la ciclosporina es administrada junto con comida y posterior a eso se la administra 2 horas antes de la comida.

Los gatos con altos niveles sanguíneos (1000 ng/ml) pueden desarrollar anorexia. Se ha observado el aumento del crecimiento del pelo en los pacientes felinos que reciben ciclosporina. Un gato desarrolló una toxoplasmosis sistémica fatal estando bajo tratamiento con este agente.

Si bien la nefro y hepatotoxicidad son una potencial preocupación en caninos y felinos, se requieren niveles sanguíneos elevados en extremo (>3000 ng/ml) antes de que sean un problema.

Los animales con niveles mayores de 1000 ng/ml que persisten durante semanas a meses pueden ser más susceptibles a las infecciones bacterianas o fúngicas. El empleo a largo plazo, particularmente en combinación con otros agentes inmunosupresores (glucocorticoides), puede predisponer al desarrollo de enfermedades neoplásicas.

Como la droga tiene sabor desagradable para las personas y animales, se sugirió incluir las dosis en cápsulas de gelatina.

Seguridad en reproducción y lactancia

La ciclosporina demostró ser fetotóxica y embriotóxica en ratas y conejos en dosis 2-5 veces la normal. Emplear durante la gestación sólo cuando los riesgos superan los beneficios. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas, o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

La ciclosporina se distribuye en la leche y no se pudo determinar la seguridad para las crías en lactación. En las personas, no se recomienda que la mujer amamante a su hijo mientras está recibiendo esta droga.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis agudas pueden ocasionar nefro o hepatotoxicidad transitoria. Las sobredosis se pueden tratar con evacuación intestinal (la emesis en apariencia es efectiva en personas si se emplea dentro de las 2 horas de la ingestión). En el caso contrario, hacer tratamiento de sostén y sintomático.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ciclosporina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

Las siguientes drogas pueden aumentar los niveles sanguíneos de ciclosporina y el riesgo de toxicidad por dicha droga:

- **ALOPURINOL**
- AMIODARONA
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, fluconazol)
- **■** BROMOCRIPTINA
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (verapamilo, diltiazem)
- CIMETIDINA
- **CISAPRIDA**
- CORTICOSTEROIDES
- DANAZOL
- **■** DIGOXINA
- JUGO DE POMELO/JUGO DE POMELO EN POLVO
- **LOSARTÁN, VALSARTÁN**
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina)
- METOCLOPRAMIDA
- OMEPRAZOL

■ SERTRALINA

Las siguientes drogas pueden disminuir los niveles sanguíneos de ciclosporina:

- NAFCILINA
- RIFAMPINA
- **FENOBARBITAL**
- **FENITOÍNA**
- HIERBA DE ST. JOHN (San Juan)
- **DIGOXINA.** La ciclosporina puede causar aumento de los niveles de digoxina, con posible toxicidad.
- KETOCONAZOL y otros antifúngicos azoles. Se ha observado que ellos pueden reducir en grado significativo el metabolismo de la ciclosporina en perros y gatos, y muchos veterinarios usan esta interacción para reducir la dosis (y el costo resultante) de la ciclosporina. Intentar esto con cuidado y comprendiendo la necesidad de realizar controles de los niveles de ciclosporina.
- METOTREXATO. La ciclosporina puede aumentar los niveles de metotrexato.
- DROGAS NEFROTÓXICAS (como por ej., aciclovir, anfotericina B, aminoglucósidos, colchicina, vancomicina, AINE). Posible nefrotoxicidad aditiva.
- ESPIRONOLACTONA y otros diuréticos perdedores de potasio. Aumentan el riesgo de hiperpotasemia.
- VACUNAS. Pueden ser menos efectivas cuando el paciente está recibiendo ciclosporina; evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Posologías

Nota: las dosis son para el *Sandimmune*®, a menos que se indique lo contrario. Sus dosis no son equivalentes para *Atopica*® o *Neoral*®.

CANINOS:

Para control de la dermatitis atópica, usando Atopica® en perros que pesan al menos 1,8 kg:

- a) 5 mg/kg (3,3-6,7 mg/kg) 1 vez por día, oral, durante 30 días. Luego de este período inicial, la dosis puede ser reducida a día por medio, luego a 2 veces/semana, y así hasta alcanzar una frecuencia mínima que mantenga el efecto terapéutico deseado. Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas (información en el prospecto; Atopica® - Novartis).
- b) 5-7 mg/kg/día o menos. Lo ideal es suministrarla con el estómago vacío, pero si causa malestar gastrointestinal, puede ayudar administrarla con alimento. En los perros de talla grande, la administración de ciclosporina a 2,5 mg/kg/día con ketoconazol (5 mg/kg/día) puede dar buenos resultados y reducir los costos (White, 2007).

Para la enfermedad intestinal inflamatoria, utilizando *Neoral*® o ciclosporina modificada (*Atopica*®):

 a) 2-5 mg/kg/12 horas, oral; la dosis puede ser muy individual, de modo que se recomienda medir el nivel mínimo (el objetivo es 500 ng/ml) (Moore, 2004).

Para la anemia hemolítica inmunomediada grave que no responde a otros tratamientos:

 a) Dosis inicial de 10 mg/kg oral, 1 a 2 veces por día; por lo regular en combinación con ciclofosfamida y prednisona.
 Se puede considerar suspender la administración de la ciclosporina cuando la remisión se mantiene durante 2 semanas (Miller, 2000).

Como inmunosupresor (por lo general, como parte de un protocolo inmunosupresor):

- a) 10-25 mg/kg/día oral dividida cada 12 horas. Neoral®: 5-10 mg/kg/día oral dividida cada 12 horas. El objetivo es lograr un nivel mínimo de aproximadamente 500 ng/ml (los valores dependen de la metodología empleada); puede medirse el nivel a las 24-48 horas después de iniciar la terapia. Para reducir el costo del tratamiento en perros grandes, puede utilizarse ketoconazol 10 mg/kg/día dividido cada 12 horas junto con ciclosporina (Gregory, 2000).
- b) Para la enfermedad intestinal inflamatoria refractaria a la azatioprina y la prednisona: 5 mg/kg oral, 1 vez por día (Marks, 2007b).
- c) Para el pénfigo: usando Atopica® o Neoral®: 5-10 mg/kg oral, cada 24 horas junto con ketoconazol (5 mg/kg oral cada 24 horas). Se puede usar como agente único o en combinación con glucocorticoides (Rosenkrantz, 2004).
- d) Como agente inmunosupresor alternativo para la glomerulonefritis: 15 mg/kg/24 horas oral (Labato, 2006).
- e) Como agente inmunosupresor alternativo en la anemia hemolítica inmunomediada refractaria, en especial en aquellos casos que son arregenerativos: 5-10 mg/kg oral, dividido en 2 tomas diarias, para alcanzar niveles plasmáticos mínimos superiores a 200 ng/ml. (nota: estados de referencia >200 mg/ml pero se cree que es un tipo.) Los perros de gran talla pueden ser dosificados concurrentemente con ketoconazol (10 mg/kg/día) para permitir la reducción de la dosis de ciclosporina (Macintire, 2006d).

Para fístulas perianales:

a) 5-7,5 mg/kg oral cada 12 horas hasta la reparación lesional, y luego se disminuye la dosis en forma gradual (Campbell, 1999).

Para furunculosis anal:

a) Semana 1: Martes: hospitalización. Rasurar perineo para supervisar la curación y mejorar la higiene. Miércoles: comenzar el tratamiento con: ciclosporina (CyA) 10 mg/kg/día (Neoral®, cápsulas 100 mg) y ketoconazol (KC) 5 mg/kg/día (Nizoral®, tabletas 200 mg). Jueves: mantener dosis de la CyA. Viernes: medir concentración plasmática de la CyA. Mantener la dosis de la CyA. Sábado: ajustar la dosis de la CyA para obtener una concentración plasmática mínima de 240-400 ng/ml; mantener dosis de KC durante todo el período de tratamiento. Domingo: mantener la dosis de la CyA.

Semana 2: Lunes: medir la concentración plasmática de la CyA, mantener la dosis. Martes: ajustar la dosis de la CyA si es necesario. Miércoles: mantener la dosis de la CyA. Jueves: medir la concentración plasmática de la CyA, mantener la dosis. Viernes: ajustar la dosis de la CyA si es necesario; dar el alta hospitalaria.

Semana 3 – Semana 8: medir la concentración plasmática de la CyA cada Martes. Supervisar por posibles efectos colaterales: alopecia e hipertricosis (CyA), prurito (KC), hiperplasia gingival (CyA), vómito (CyA, KC), diarrea (CyA), daño del riñón (CyA) e hígado (CyA, KC), colestasis (KC), papilomatosis cutánea (CyA), e infecciones virales o fúngicas (CyA).

La dosis de la CyA es ajustada si es necesario, y se mantiene la dosis del KC.

Suspender el tratamiento después de 8 semanas. Los casos graves que no se curan pero que exhiben mejoría sustancial se pueden tratar durante otras 4 semanas (van Sluijs, 1999).

FELINOS:

Nota: las dosis son para el Sandimmune®, a menos que se indique lo contrario.

Como inmunosupresor (por lo general como parte de un protocolo inmunosupresor):

a) 4-15 mg/kg/día oral dividida cada 12 horas. Neoral®: 1-5 mg/kg/día oral dividida cada 12 horas. La meta es alcanzar un nivel mínimo de aproximadamente 250-500 ng/ml; puede controlarse el nivel a las 24-48 horas después de comenzada la terapia (Gregory, 2000).

Para el asma felina (en casos graves crónicos en los que los pacientes requieren dosis elevadas de corticosteroides o son resistentes a los esteroides):

a) Dosis inicial de 10 mg/kg oral cada 12 horas. Medir los niveles sanguíneos al menos 1 vez por semana hasta alcanzar una dosis estable con concentraciones mínimas en sangre de 500-1000 ng/ml (Padrid, 2000).

Para enfermedad intestinal inflamatoria, utilizando *Neoral*® o ciclosporina modificada (*Atopica*®):

a) 1-4 mg/kg/12-24 horas, oral; la dosis puede ser muy individual, de modo que se recomienda medir el nivel mínimo (el objetivo es alcanzar una concentración de 500 ng/ml) (Moore, 2004).

Control

- Eficacia terapéutica.
- Efectos adversos.
- Medir niveles terapéuticos, en particular si la respuesta es escasa o hay efectos adversos; es ideal hacerlo después de 24-48 horas de comenzado el tratamiento y luego cada 2-4 semanas; los niveles mínimos sugeridos (a las 12 horas de la última dosis) son de 100-500 ng/ml en caninos y 250-1000 ng/ml en felinos (véanse referencias en Posologías) para inmunosupresión. Como las diferentes metodologías pueden rendir resultados distintos, consultar al laboratorio por recomendaciones sobre la evaluación de los niveles.
- Hemograma completo y perfil bioquímico, basal y luego mensualmente hasta cada 3 meses; algunos creen que esto no es necesario.

Información al cliente

- Los propietarios deben conocer los costos de la medicación antes de la prescripción.
- Administrar con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de las comidas). Se debe destacar la importancia de la dosificación regular. Si una dosis es olvidada, la siguiente debe ser administrada (sin duplicar) a la brevedad, pero la dosificación debe continuar siendo cada 24 horas.

Química/Sinónimos

También conocida como ciclosporina A, la ciclosporina es un agente inmunosupresor natural. Es un antibiótico polipéptido cíclico, no polar, consistente en 11 aminoácidos y se presenta como un polvo cristalino fino blanco. Es relativamente insoluble en agua pero en general es soluble en solventes orgánicos y aceites.

La ciclosporina está disponible en el comercio en diversas formas posológicas, incluyendo un líquido oral, cápsulas y concentrado para inyección. Para incrementar la absorción oral, hay una preparación para formar microemulsión (*Neoral*®) que también se encuentra disponible en cápsulas y líquido oral. El producto veterinario *Atopica*® es una microemulsión similar al *Neoral*®.

La ciclosporina también puede ser conocida como: ciclosporin, 27-400, ciclosporinum, cyclosporina, ciclosporina A, OL-27-

400, Atopica®, Cermox®, Ciclohexal®, Cicloral®, Colosina®, Consupren®, Cysporin®, Deximune®, Gengraf®, Immulem®, Imusporin®, Neoral-Sandimmun®, Panimun Bioral®, Restasis®, Sandimmun®, Sandimmun Neoral®, Sandimmune®, Sangcya® o Sigmasporin®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto veterinario (*Atopica*®) debe ser almacenado y expendido en el recipiente monodosis original a temperatura ambiente controlada (15-35 °C).

El líquido y las cápsulas para uso oral (Sandimmune®) deben ser mantenidos en sus envases originales a temperaturas menores a 30 °C; proteger de la congelación y no refrigerar. Después de abrir el líquido oral, se lo debe emplear dentro de los 2 meses.

El líquido oral y las cápsulas para emulsión (*Neoral®*) deben conservarse en sus recipientes originales a 25 °C. Las temperaturas por debajo de los 20 °C pueden hacer que la solución se gelifique o flocule. El recalentamiento hasta 25 °C puede revertir este proceso sin riesgos.

La inyección debe ser mantenida a temperaturas menores de 30 °C y protegida de la luz. Después de diluir hasta una concentración de aproximadamente 2 mg/ml, la solución resultante es estable durante 24 horas en dextrosa al 5% en agua o en solución salina normal. Sin embargo, si se diluye con salina normal sería prudente emplear la solución dentro de las 12 horas. Después de la dilución no se requiere fotoprotección.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ciclosporina (modificada) (en cápsulas); 10, 25, 50 y 100 mg; *Atopica*[®] (Novartis); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

Véase el Apéndice para obtener mayor información sobre la preparación oftálmica tópica.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nota: determinar la bioequivalencia entre los productos de ciclosporina es complicado; para obtener información actualizada véase el FDA's Orange Book Website (http://www.fda.gov/cder/ob/) y la investigación sobre ciclosporina.

Ciclosporina (gelatina blanda): en cápsulas con 25, 50 y 100 mg; Sandimmune® (Novartis); genérico; (Rx).

Ciclosporina (microemulsión): cápsulas con gelatina blanda con 25, 50 y 100 mg; *Neoral*® (Novartis); *Gengraf*® (Abbott); genérico (Eon Labs), (Pliva); (Rx).

Ciclosporina solución oral: 100 mg/ml en frascos con 50 ml con jeringa; *Sandimmune*® (Novartis); (Rx).

Ciclosporina oral en solución microemulsión: 100 mg/ml en botellas con 50 ml; *Neoral*® (Novartis); genérico (Abbott, Pliva); (Rx). Ciclosporina solución para inyección IV: 50 mg/ml en ampollas con 5 ml; *Sandimmune*® (Novartis); Cyclosporine Injection (Bedford Labs); (Rx).

CIMETIDINA, CIMETIDINA, CLORHIDRATO DE

Tagamet®

BLOQUEANTE DE LOS RECEPTORES HISTAMÍNICOS H,

Consideraciones al recetar

- Bloqueante prototipo de los receptores histamínicos H₂ usado para la reducción de la producción de ácido gastrointestinal.
- Los bloqueantes H₂ más nuevos (por ej., ranitidina, famotidina) y otros agentes (como el omeprazol) pueden ser más efectivos, tienen una duración de la acción más prolongada y menos interacciones medicamentosas.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad. Cuidado en los gerontes y en los pacientes con insuficiencia hepática o renal.
- Comparativamente (con los bloqueantes H₂ más nuevos) tiene muchas interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la cimetidina ha sido utilizada para el tratamiento y/o la profilaxis de las úlceras gástricas, abomasales y duodenales, la gastritis urémica, la gastritis erosiva relacionada con estrés o la inducida por drogas, la esofagitis, el reflujo duodenogástrico y el reflujo esofágico. También ha sido empleada para el tratamiento de los cuadros hipersecretorios asociados con los gastrinomas y la mastocitosis sistémica. La cimetidina se ha usado, a modo experimental, como agente inmunomodulador (véase Posologías) en perros. Asimismo, ha sido utilizada para el tratamiento de melanomas en caballos, pero la mala biodisponibilidad de la droga y las consecuentes altas dosis (48 mg/kg/día) en los caballos adultos hace que el producto sea muy costoso y el tratamiento no ha sido aprobado.

Farmacología/Acciones

En los receptores H₂ de las células parietales, la cimetidina inhibe de manera competitiva a la histamina reduciendo, de esta manera, la producción de ácido gástrico durante condiciones basales y cuando es estimulada por el alimento, la pentagastrina, la histamina o la insulina. El tiempo de vaciamiento gástrico, la secreción pancreática o biliar y la presión esofágica inferior no son alterados por la cimetidina. Al disminuir la producción del jugo gástrico, la cimetidina también disminuye la cantidad de pepsina secretada.

La cimetidina tiene un aparente efecto inmunomodulador como ha sido demostrado al revertir la supresión de la respuesta inmune mediada por células T. También posee una débil actividad antiandrogénica.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad oral es del 95%, aproximadamente, la vida media sérica es de 1,3 horas y el volumen de distribución es de 1,2 L/kg.

En los caballos, después de la administración intragástrica se alcanza una biodisponibilidad oral de alrededor del 14%, un volumen de distribución en estado estable de 0,77 L/kg, una depuración plasmática mediana de 8,2 ml/min/kg y la vida media de eliminación terminal es, aproximadamente, de 90 minutos.

En las personas, la cimetidina tiene una buena y rápida absorción pero una pequeña cantidad es metabolizada en el hígado antes de ingresar a la circulación sistémica (efecto de primer paso). La biodisponibilidad oral es del 70-80%. El alimento puede demorar la absorción y disminuir ligeramente la cantidad absorbida; pero, cuando se la administra con el alimento, el nivel máximo ocurre cuando el estómago no está protegido por la capacidad neutralizante de la ingesta.

La cimetidina es bien distribuida en los tejidos corporales y sólo el 15-20% de la droga se une a las proteínas plasmáticas. La droga ingresa a la leche y cruza la placenta.

La cimetidina es tanto metabolizada en el hígado como excretada por orina sin cambios. Cuando se administra por vía parenteral, más droga (75%) es excretada a través de los riñones que cuando se usa la vía oral (48%). La vida media sérica promedio es 2 horas en las personas pero puede estar prolongada en los ancianos y en aquellos con enfermedades hepáticas o renales. La diálisis peritoneal no aumenta apreciablemente la extracción de la cimetidina del cuerpo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La cimetidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

Debe ser usada con cuidado en gerontes y en los pacientes con un deterioro significativo de la función hepática o renal. En las personas que se cumplen estos criterios puede producirse un aumento del riesgo para el desarrollo de efectos neurológicos (confusión); puede ser necesario disminuir la dosis.

Efectos adversos

Los efectos adversos parecen ser poco frecuentes en los animales a las dosis que se usan comúnmente. Los posibles efectos adversos (documentados en las personas) que podrían ser vistos incluyen confusión mental, dolor de cabeza (a la suspensión de la droga), ginecomastia y disminución de la libido. Rara vez se puede desarrollar una agranulocitosis y, si se la administra por vía IV con rapidez, se pueden observar arritmias cardíacas transitorias. Posterior a la administración IM se puede presentar dolor en el sitio de inyección.

La cimetidina inhibe las enzimas microsomales en el hígado y puede alterar la velocidad metabólica de otras drogas (véase Interacciones medicamentosas, más adelante).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de la droga en la gestación canina y felina (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

La cimetidina es distribuida en la leche; a pesar de que no se confirmó la seguridad de su administración durante la lactancia, suele ser considerada una droga compatible con el amamantamiento en las personas.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La experiencia clínica con la sobredosificación de la cimetidina es limitada. En los animales de laboratorio, dosis muy altas han sido asociadas con taquicardia e insuficiencia respiratoria; se ha sugerido el uso de soporte respiratorio y bloqueantes beta-adrenérgicos ante el desarrollo de estos signos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cimetidina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

La cimetidina puede inhibir el sistema de enzimas microsomales del hígado y, por lo tanto, puede reducir el metabolismo, prolongar la vida media sérica y aumentar los niveles séricos de varias drogas y/o reducir el flujo sanguíneo hepático y la cantidad de extracción hepática de las drogas que tienen un alto efecto de primer paso, incluyendo:

- BENZODIACEPINAS (por ej., diazepam)
- BETA-BLOQUEANTES (por ej., propranolol)
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (por ej., verapamilo)
- **CLORANFENICOL**
- LIDOCAÍNA
- METRONIDAZOL
- E FENITOÍNA
- **PROCAINAMIDA**
- **TEOFILINA**
- TRIAMTERENO
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS
- **■** WARFARINA
- ANTIÁCIDOS. Pueden disminuir la absorción de cimetidina. Separar la administración de estas drogas por 2 horas, si es posible.
- KETOCONAZOL, ITRACONAZOL. La cimetidina puede disminuir la absorción de estas drogas; dar estos medicamentos al menos 2 horas antes de la cimetidina.
- DROGAS MIELOSUPRESORAS. La cimetidina puede exacerbar leucopenias cuando es utilizada junto con agentes mielosupresores.

Consideraciones de laboratorio

- Creatinina. La cimetidina puede causar un aumento de la concentración plasmática de la creatinina al inicio del tratamiento; estos aumentos suelen ser leves, no progresivos y desaparecen cuando el tratamiento se suspende.
- Pruebas de secreción de ácido gástrico. Los bloqueantes de los receptores histamínicos H₂ pueden antagonizar los efectos de la histamina y la pentagastrina en la evaluación de la secreción de ácido gástrico; se recomienda suspender los bloqueantes H₂ al menos 24 horas antes de realizar estas pruebas.
- Pruebas cutáneas con extractos alergénicos. Los antagonistas H₂ pueden inhibir la respuesta histamínica; se recomienda dejar de administrarlos al menos 24 horas antes de realizar estas pruebas.

Posologías

CANINOS:

Para la esofagitis:

- a) 5-10 mg/kg/6 horas oral (no dar junto con antiácidos) (Jones, 1985).
- b) 4 mg/kg oral 4 veces por día (Watrous, 1988).

Para la prevención de la erosión/ulceración gástrica inducida por drogas:

a) 5 mg/kg oral o SC, 3 veces al día (Schunk, 1988).

Para la gastritis crónica:

 a) 5-10 mg/kg oral, IM o IV, 3-4 veces por día (Hall y Twedt, 1988).

Para la enfermedad ulcerativa:

- a) 5-10 mg/kg oral, IM o IV, 3-4 veces por día (Hall y Tewdt, 1988).
- b) 4-5 mg/kg oral, IV o SC, 3-4 veces por día (Chiapella, 1988).
- c) 5 mg/kg IV u oral, 4 veces por día (Moreland, 1988).
- d) 5-10 mg/kg/6-8 horas oral o 10 mg/kg/6 horas como infusión IV lenta (en 30 minutos) (DeNovo, 1986).
- e) 10 mg/kg/8 horas oral, IM o IV (Matz, 1995).

Para el gastrinoma:

a) 5-10 mg/kg/6-8 horas oral, SC o IV, (Zerbe y Washabau, 2000).

Para prevenir la hiperacidez/ulceración gástrica mediada por la histamina secundaria a un mastocitoma:

- a) 5 mg/kg/8 horas (Fox 1995).
- b) 5 mg/kg oral o IV, 3-4 veces por día (Stann, 1988).

Para disminuir la hipersecreción de ácido gástrico durante el tratamiento de la alcalosis:

a) 5-10 mg/kg, 3-4 veces por día (Hardy y Robinson, 1986).

Como inmunomodulador (revierte la supresión de la respuesta inmune mediada por células T):

a) 10-25 mg/kg oral, 2 veces por día (Desiderio y Rankin, 1986).

FELINOS:

a) 5-10 mg/kg/6-8 horas oral, o 10 mg/kg/6 horas como infusión IV lenta (en 30 minutos) (DeNovo, 1986).

HURONES:

Para las úlceras inducidas por estrés:

 a) 5-10 mg/kg oral, SC, IM o IV, 3 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para las úlceras gastrointestinales: 5-10 mg/kg oral, SC, IM o IV cada 8-12 horas (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos y chinchillas: 5-10 mg/kg oral, IM o SC cada 6-12 horas (Adamcak y Otten, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 5 ARCI UCGFS)

En los potrillos:

- a) 1000 mg divididos en 2-3 tomas diarias, oral, IV o IM (Robinson, 1987).
- b) 300-600 mg oral o IV, 4 veces al día (Clark y Becht, 1987).

Para el tratamiento adyuvante de los melanomas:

 a) 48 mg/kg/día (no se especifica el intervalo de dosificación) oral durante 2-3 semanas posterior a la resolución del crecimiento tumoral; la reaparición debe ser evidente dentro de los 3 meses de iniciado el tratamiento; si no se observa mejoría es probable que no sea efectivo y debe ser suspendido. Algunos caballos pueden requerir tratamiento durante toda su vida. (Rashmir-Raven y col., 2006).

PORCINOS:

Para tratar úlceras gástricas:

a) 300 mg por animal, 2 veces por día (Wass y col., 1986b).

REPTILES:

En la mayoría de las especies:

a) 4 mg/kg oral cada 8-12 horas (Gauvin, 1993).

Controles

- Eficacia clínica (depende de la razón de su uso); controlar por medio de la disminución de la sintomatología, por examen endoscópico, presencia de sangre en materia fecal, etc.
- Efectos adversos, si son obervados.

Información al cliente

Para maximizar el beneficio de este medicamento, se lo debe administrar según sea prescrito por el veterinario; los signos pueden reaparecer si uno olvida una administración.

Química/Sinónimos

La cimetidina, un antagonista histamínico H_2 , se presenta como un polvo cristalino blanco o blanquecino. Tiene un olor no placentero y un p K_a de 6,8. La cimetidina es poco soluble en agua y soluble en alcohol. El clorhidrato de cimetidina se presenta como un polvo cristalino blanco y es muy soluble en agua y soluble en alcohol. Tiene un p K_a de 7,11 y la inyección comercial tiene un p K_a de 3,8-6.

La cimetidina también puede ser conocida como: cimetidinum o SKF-92334; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos con cimetidina deben ser almacenados protegidos de la luz y mantenidos a temperatura ambiente. No refrigerar el producto inyectable ya que pueden desarrollarse precipitados. Las formulaciones para uso oral deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados.

La cimetidina inyectable es compatible con las soluciones para infusión IV utilizadas con frecuencia, incluyendo soluciones con aminoácidos (nutrición parentenal total), pero tales diluciones deben ser utilizadas dentro de las 48 horas de haber sido preparadas. También se ha informado que la cimetidina es compatible con las siguientes drogas: acetazolamida sódica, sulfato de amikacina, sulfato de atropina, carbenicilina disódica, cefoxitina sódica, clorotiacida sódica, fosfato de clindamicina, colistimetato sódico, fosfato sódico de dexametasona, digoxina, epinefrina, lactobionato de eritromicina, furosemida, sulfato de gentamicina, heparina sódica, insulina (regular), clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de lincomicina, succinato sódico de metilprednisolona, nafcilina sódica, bitartrato de norepinefrina, penicilina G sódica/potásica, fitonadiona, sulfato de polimixina B, cloruro de potasio, sulfato de protamina, gluconato de quinidina, nitroprusiato sódico, clorhidrato de tetraciclina, clorhirato de vancomicina, clorhidrato de verapamilo y complejo de vitamina B (con o sin vitamina C).

Las siguientes drogas son incompatibles con la cimetidina o los datos al respecto son conflictivos: anfotericina B, ampicilina sódica, naftato de cefamandol, cefazolina sódica, cefalotina sódica y

pentobarbital sódico. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar a referencias especializadas o a un farmacéutico hospitalario para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 5. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cimetidina (tabletas): 200, 300, 400 y 800 mg; *Tagamet*® y *Tagamet*® HB 200 (GlaxoSmithKline & GSK Consumer); *Acid Reducer* 200® (Major); genéricos; (Rx; venta libre).

Cimetidina, clorhidrato de (solución oral): 300 mg (como clorhidrato)/5 ml en 240 ml, 480 ml y UD 5 ml; genéricos; (Rx).

Cimetidina, clorhidrato de (inyectable): 150 mg/ml (como clorhidrato) en frascos con 2 ml y frascos multidosis con 8 ml. Cimetidina en cloruro de sodio al 0,9%: 6 mg (como clorhidrato)/ml en un recipiente premezclado con 50 ml; (Hospira); genéricos; (Rx).

CINC, ACETATO DE CINC, SULFATO DE CINC, GLUCONATO DE

NUTRICIONAL; ELEMENTO TRAZA

Consideraciones al recetar

- ▶ Metal nutricional que puede ser utilizado para la deficiencia de cinc, para reducir la toxicidad por cobre en las razas caninas susceptibles (Bedlington terrier, Terrier blanco de West Highland) con toxicosis cúprica hepática y para el tratamiento de la fibrosis hepática en los perros. Tiene actividad tópica astringente y antiséptica.
- ▶ Contraindicaciones: ninguna; considerar la obtención de los niveles de cinc y cobre antes de iniciar el tratamiento.
- ▶ Efectos adversos: grandes dosis pueden causar alteraciones gastrointestinales o anormalidades hematológicas (por lo general, hemólisis), en particular si coexiste una deficiencia de cobre.
- ▶ Sobredosis de cinc (por ej., centavos americanos) puede ser importante.

Usos/Indicaciones

El sulfato de cinc es usado en forma sistémica como un suplemento nutricional en varias especies. La administración oral de acetato de cinc reduce la toxicidad cúprica en las razas caninas susceptibles (Bedlington terrier, Terrier blanco de West Highland) con toxicosis cúprica hepática. El tratamiento con cinc también puede ser útil para la fibrosis hepática en el perro. El sulfato de cinc es usado por vía tópica como un astringente y como un antiséptico débil tanto para alteraciones dermatológicas como oftálmicas.

Farmacologia/Acciones

El cinc es un suplemento nutricional necesario; es requerido para algo más de 200 metaloenzimas para llevar a cabo un funcionamiento apropiado. Los sistemas enzimáticos que requieren cinc incluyen fosfatasa alcalina, alcohol deshidrogenasa, anhidrasa carbónica y ARN polimerasa. También es necesario para mantener la integridad estructural de la membrana celular y los ácidos nucleicos. Los procesos fisiológicos que dependen del cinc incluyen la maduración sexual y la reprodución, el crecimiento y la división celular, la visión general y nocturna, la cicatrización de las heridas, la respuesta inmune y la agudeza del sabor.

Cuando se administra por vía oral, grandes dosis de cinc pueden inhibir la absorción del cobre.

Farmacocinética

Alrededor del 20-30% del cinc de la dieta es absorbido, principalmente a través del íleon y el duodeno. La biodisponibilidad depende del alimento en el cual está presente. Los fitatos pueden quelar el cinc y formar complejos insolubles en pH alcalino. El cinc es almacenado principalmente en los eritrocitos y en los leucocitos, pero también es encontrado en el músculo, la piel, el hueso, la retina, el páncreas, el hígado, los riñones y la próstata. La eliminación es principalmente a través de la materia fecal, pero también es excretado a través de los riñones y el sudor. El cinc encontrado en la materia fecal puede ser reabsorbido en el colon.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La suplementación con cinc debe ser cuidadosamente considerada antes de administrar a pacientes con deficiencia de cobre.

Efectos adversos

Grandes dosis pueden causar alteraciones gastrointestinales. Las anormalidades hematológicas (en la mayoría de los casos, hemólisis) pueden ocurrir con las grandes dosis o con niveles séricos superiores a 1000 µg/dl, en particular si coexiste con una deficiencia de cobre. El acetato de cinc o la metionina pueden ser menos irritantes para el estómago. Mezclando el contenido de la cápsula con una pequeña cantidad de atún o hamburguesa se puede minimizar el vómito.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aunque la deficiencia de cinc durante la preñez ha sido asociada con un resultado perinatal adverso, otros estudios no informan tal presentación. En las personas, ya que la deficiencia de cinc es muy poco frecuente, la suplementación rutinaria durante el embarazo no se recomienda; la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay información en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos asociados con la sobredosis de cinc incluyen anemia hemolítica, hipotensión, ictericia, vómitos y edema pulmonar. Las sugerencias para el tratamiento de la sobredosis de cinc por vía oral comprenden la eliminación de la fuente, la dilución con leche o agua, y la terapia quelante usando edetato cálcico disódico EDTA calcio). Dirigirse a la monografía correspondiente a este agente para obtener información sobre posibles dosis y usos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cinc, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- COBRE. Grandes dosis de cinc pueden inhibir la absorción de cobre a través del intestino; si esta interacción no es deseada, separar la suplementación con cobre de aquella con cinc al menos por 2 horas.
- FLUOROOUINOLONAS (por ej., enrofloxacina, ciprofloxacina). Las sales de cinc pueden reducir la absorción oral de cualquier fluoroquinolona.
- PENICILAMINA. Puede inhibir la absorción del cinc; la importancia clínica no está clara.
- TETRACICLINA. Las sales de cinc pueden quelar a la tetraciclina dada por vía oral y reducir su absorción; separar las administraciones por 2 horas como mínimo.
- URSODIOL. Podría inhibir la absorción de cinc; no está clara su importancia clínica.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante y la profilaxis de la toxicosis cúprica hepática:

- a) En un primer momento, administrar una dosis de ataque de 100 mg de cinc elemental (en este estudio se empleó acetato de cinc), 2 veces por día (dosis separadas por un intervalo mínimo de 8 horas) durante unos 3 meses; luego, reducir la dosis a 50 mg de cinc elemental, 2 veces al día. Cuando el animal vomita, dar la dosis con pequeñas cantidades de carne. No administrarlo dentro del lapso de 1 hora de las comidas. Al inicio se recomienda controlar los niveles de cinc cada 2-3 meses. Los niveles deseados son 200-500 μg/dl. No permitir que los niveles aumenten más allá de 1000 µg/dl. Puede llevar 3-6 meses de tratamiento antes de observar una mejoría significativa (Brewer, Dick y col.,
- b) 5-10 mg/kg de cinc elemental cada 12 horas; en un primer momento, usar el extremo alto de la dosis y mantenerlo así durante 3 meses; luego, pasar a 50 mg oral cada 12 horas para el mantenimiento. Separar cada administración de las comidas por 1-2 horas. El acetato de cinc o la metionina pueden ser menos irritante para el tracto gastrointestinal que otras sales. Mezclando el contenido de la cápsula con una pequeña cantidad de atún o hamburguesa también se puede minimizar la presentación de vómitos. En perros con hepatitis activa inducida por cobre no usar cinc solo sino en combinación con un quelante (por ej., D-penicilimina, trientina). Los niveles plasmáticos deseados de cinc son superiores a 200 µg/dl pero inferiores a 400 µg/dl. Controlar los niveles cada 2-3 meses y ajustar la dosis según sea necesario (Johnson, 2000).
- c) 10 mg/kg de cinc elemental (dado como acetato o gluconato de cinc), oral, 2 veces por día. Darlo 1 hora antes de cada comida (Rothuizen, 2003).
- d) 1,5-2,5 mg/kg de gluconato de cinc, oral, 3 veces por día; 0,67 mg/kg de sulfato de cinc, oral, 3 veces por día; o 100 mg totales de cinc elemental (como acetato de cinc), oral, 2 veces por día. El objetivo es alcanzar una concentración plasmática de 200-600 µg/dl. Después de un período de ataque de 3-6 meses, la dosis se disminuye a, aproximadamente, la mitad de la original. Las concentraciones séricas de cinc se miden cada 4-6 meses. Si el nivel sérico cae por

debajo de 150 µg/dl, aumentar la dosis al nivel original. Si los vómitos son un problema, se puede mezclar la dosis con una chucharada sopera de atún (en aceite) (Richter, 2002).

Para la fibrosis hepática:

 a) 200 mg de cinc *elemental*, oral, 1 vez por día para perros de 10-25 kg. Mantener los niveles plasmáticos de cinc entre 200-300 μg/dl (Rutgers, 2000).

Para la dermatosis relacionada con cinc:

- a) En perros de rápido crecimiento: 10 mg/kg oral por día (usando sulfato de cinc) (Willemse, 1992).
- b) Para la dermatosis que responde al cinc encontrada en el Husky siberiano, Malamute de Alaska, Gran danés y Doberman: sulfato de cinc 10 mg/kg oral con alimento 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias. Como alternativa, administrar cinc-metionina 2 mg/kg oral 1 vez por día. Corregir cualquier desequilibrio en la dieta (altos niveles de calcio y fitato). En la mayoría de los casos se requiere mantener el tratamiento de por vida. Si ocurren vómitos, disminuir la dosis o dar con alimento.

Para el síndrome visto en los cachorros: la sola corrección de la dieta suele resolver el síndrome pero la suplementación con cinc, como ha sido descrita, puede acelerar el proceso. Algunos cachorros requieren la suplementación hasta alcanzar la adultez (Kwochka, 1994).

Como estimulante del apetito:

 a) 1 mg/kg de cinc elemental, oral, 1 vez por día (Bartges, 2003b).

FELINOS:

Como tratamiento adyuvante de la lipidosis hepática grave:

 a) 7-10 mg/kg oral, 1 vez por día, en mezcla con complejo B, si es posible (Center, 1994).

Como un estimulante del apetito:

 a) 1 mg/kg de cinc elemental oral 1 vez por día (Bartges, 2003b).

Controles

■ Véase la información de cada dosis recién descritas.

Información al cliente

Aunque es mejor dar el acetato de cinc oral con el estómago vacío, si se producen vómitos mezclarlo con hamburguesa o atún para minimizar este efecto colateral.

Química/Sinónimos

El acetato de cinc se presenta como cristales o gránulos blancos; tiene un débil olor acetoso y efloresce un poco; 1 g es soluble en 2,5 ml de agua o 30 ml de alcohol. El acetato contiene un 30% de cinc elemental (100 mg de acetato de cinc = 30 mg de cinc elemental).

El sulfato de cinc se presenta como un polvo granular incoloro, agujas pequeñas o prismas transparentes. Es inodoro pero tiene un gusto metálico astringente; 1,67 g son solubles en 1 ml de agua. El sulfato de cinc es insoluble en alcohol y contiene un 23% de cinc por peso (100 mg de sulfato de cinc = 23 mg de cinc elemental).

El gluconato de cinc se presenta como un polvo o gránulos blancos o casi blancos. Es soluble en agua; muy poco soluble en alcohol. El gluconato de cinc contiene 14,3% de cinc (100 mg de gluconato de cinc = 14,3 mg de cinc elemental).

El acetato de cinc también puede ser conocido como: E650 o zinci acetas dihydricus.

El sulfato de cinc también puede ser conocido como: sulfato de zinc, zinci sulfas, zincum sulfuricum; se encuentran muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar los cristales de acetato de cinc en recipientes herméticos. A menos que se recomiende otra cosa por parte del fabricante, conservar los productos que contienen sulfato de cinc en recipientes bien cerrados a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno como producto de ingrediente único para uso sistémico; sin embargo, hay varios suplementos vitamínico/minerales que contienen cinc.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cinc (acetato de), disponible en droguerías químicas. Se dispone de un medicamento llamado *Galzin*®.

Cinc (inyectable): 1 mg/ml (como sulfato; como 4,39 mg de heptahidrato o 2,46 mg anhidro) en frascos con 10 ml y 30 ml; 5 mg/ml (como 21,95 mg de sulfato) en frascos con 5 ml y 10 ml; 1 mg/ml (como 2,09 mg de cloruro) en frascos con 10 ml; Zinca-Pak® (Smith y Nephew SoloPak); genéricos; (Rx).

Cinc (sulfato de) (en tabletas): 66 mg (15 mg de cinc), 110 mg (25 mg de cinc) y 200 mg (45 mg de cinc); Zinc 15® y Orazinc® (Mericon); genérico; (venta libre).

Cinc (sulfato de) (en cápsulas): 220 mg (50 mg de cinc); Orazinc® (Mericon); Verazinc® (Forest); Zinc-220® (Alto); Zincate® (Paddock); genéricos; (Rx o venta libre, dependiendo del producto). También se dispone de cinc (como sulfato) en preparaciones oftálmicas tópicas.

CIPROFLOXACINA

Cipro®

ANTIBIÓTICO DEL TIPO FLUOROQUINOLONA

Consideraciones al recetar

- ▶ Fluoroquinolona aprobada para uso humano.
- En los perros, la biodisponibilidad oral es más baja que para la enrofloxacina.
- Está disponible como producto verdadero para uso IV.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad; relativamente contraindicada para animales jóvenes en crecimiento debido al desarrollo de anormalidades en el tejido cartilaginoso.
- Cuidado en pacientes con insuficiencia hepática o renal, o ante deshidratación.
- Efectos adversos: malestar gastrointestinal, estimulación del SNC, cristaluria e hipersensibilidad.
- Ante la administración por vía oral, hacerlo preferentemente con el estómago vacío.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Debido a su espectro similar de actividad, la ciprofloxacina podría ser utilizada como una alternativa a la enrofloxacina cuando se desea una formulación para dosis oral con mayor cantidad de miligramos o una formulación para uso intravenoso. Sin embargo, los dos productos no pueden ser considerados equivalentes debido a las diferencias farmacocinéticas (véase más adelante).

Farmacología/Acciones

La ciprofloxacina es un antibiótico bactericida con una acción dependiente de la concentración, y la muerte bacteriana dentro de los 20-30 minutos de exposición. La ciprofloxacina ha demostrado un efecto posantibiótico importante tanto para bacterias gramnegativas como grampositivas y es activa tanto en fase estacionaria como de desarrollo de la replicación bacteriana. Su mecanismo de acción no es comprendido del todo pero se cree que actúa por inhibiciónde la ADN-girasa bacteriana (una topoisomerasa tipo II) impidiendo, de esta forma, el enrollamiento y la síntesis del ADN.

Tanto la enrofloxacina como la ciprofloxacina tienen espectros similares de actividad. Estos agentes tienen buena actividad contra muchos bacilos y cocos gramnegativos, incluyendo a la mayoría de las especies y cepas de *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* spp, *E. coli, Enterobacter, Campylobacter, Shigella, Salmonella, Aeromonas, Haemophilus, Proteus, Yersinia, Serratia y Vibrio* spp. De las quinolonas comercialmente disponibles en la actualidad, la ciprofloxacina y la enrofloxacina tienen la concentración inhibitoria mínima más baja para la mayoría de estos patógenos tratados. Otros microorganismos que suelen ser susceptibles, incluyen *Brucella* spp, *Chlamydia trachomatis*, estafilococos (los productores de penicilinasa y las cepas resistentes a la meticilina), *Mycoplasma y Mycobacterium* spp (no el agente etiológico de la enfermedad de Johne).

Las fluoroquinolonas tienen una actividad variable contra la mayoría de los estreptococos y no suelen recomendarse para el tratamiento de este tipo de infecciones. Estas drogas tienen una actividad débil contra la mayoría de los anaerobios y son inefectivas para el tratamiento de las infecciones anaeróbicas.

La resistencia se da por mutación, en particular con Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter y enterococos, pero la resistencia mediada por plásmidos no parece ocurrir.

Farmacocinética

Tanto la enrofloxacina como la ciprofloxacina son bien absorbidas después de la administración oral en la mayoría de las especies; sin embargo, en los perros, ante una dosificación oral, la biodisponibilidad de la enrofloxacina es al menos el doble que la de la ciprofloxacina. En las personas, la biodisponibilidad oral de la ciprofloxacina está entre 50-85%. Estudios sobre biodisponibilidad oral llevados a cabo en ponies han mostrado que la ciprofloxacina es mal absorbida (2-12%) mientras que la enrofloxacina en los potrillos es, aparentemente, bien absorbida.

En las personas, el volumen de distribución en adultos para la ciprofloxacina es 2-3,5 L/kg y la tasa de unión a las proteínas séricas es, aproximadamente, 20-40%.

La ciprofloxacina es uno de los metabolitos de la enrofloxacina. Cerca de un 15-50% de la droga es eliminada sin cambios por orina, tanto por secreción tubular como por filtración glomerular. La enrofloxacina/ciprofloxacina son metabolizadas a varios metabolitos que son menos activos que el compuesto madre. Alrededor del 10-40% de la enrofloxacina circulante es metabolizada a ciprofloxacina en la mayoría de las especies. Estos metabolitos son eliminados tanto por orina como por materia fecal. Debido a la eliminación dual (renal y hepática), los pacientes con grave deterioro de la función renal pueden tener una vida media ligeramente prolongada y niveles séricos más altos pero puede no necesitarse un ajuste de la dosis.

Se ha estudiado la farmacocinética de la ciprofloxacina en perros, terneros y cerdos. La biodisponibilidad oral es, aproximadamente, 50% en terneros y 40% (sólo un cerdo fue estudiado) en cerdos y tiene una vida media de eliminación de unas 2,5 horas en ambas especies. La unión a las proteínas plasmáticas fue significativamente diferente para cada especie, con valor aproximado del 70% en los terneros y de sólo el 23% en los cerdos. La vida media de eliminación es de unas 2,5 horas en los perros.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La ciprofloxacina, al igual que la enrofloxacina, está contraindicada en perros de talla pequeña y mediana entre los 2-8 meses de edad. Se han observado cambios similares a ampollas o burbujas en el cartílago articular cuando se administró una dosis 2 a 5 veces la recomendada durante 30 días, aunque los signos clínicos sólo han sido vistos en dosis 5 veces superiores. Para evitar el daño en el cartílago, los perros de razas grandes y gigantes pueden requerir un mayor tiempo de espera que los 8 meses recomendados, ya que pueden estar en una fase rápida de crecimiento pasados los 8 meses de vida. Las quinolonas están también contraindicadas en los pacientes que son hipersensibles a la droga.

Debido a que, en ocasiones, se ha registrado que la ciprofloxacina causa cristaluria, no se debe permitir que los animales se deshidraten durante un tratamiento con ciprofloxacina o enrofloxacina. En las personas, la ciprofloxacina ha sido asociada con estimulación del SNC y debe ser usada con cautela en aquellos pacientes con desórdenes convulsivantes. Los pacientes con grave deterioro de la función renal o hepática pueden requerir un ajuste de la dosis para evitar el acúmulo de la droga.

Usar altas dosis de ciprofloxacina en los gatos con cautela. No hay informes de toxicidad renal (como puede observarse con altas dosis de enrofloxacina) secundaria al uso de ciprofloxacina en gatos y la toxicidad retiniana parece ser menos probable, ya que es menos lipofílica que la enrofloxacina; sin embargo se aconseja cautela.

Efectos adversos

Con la excepción de las posibles anormalidades cartilaginosas en los animales jóvenes (véase Contraindicaciones), el perfil de efectos adversos de las fluoroquinolonas parece ser mínimo. El malestar gastrointestinal (vómitos y anorexia) es lo observado con mayor frecuencia, aunque poco común. Si bien no han sido documentados en los animales, podrían ocurrir hipersensibilidad, cristaluria y efectos neurológicos (vértigos y estimulación).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La ciprofloxacina es distribuida en la leche, pero la absorción oral debe ser despreciable. No se han documentado efectos adversos en niños que estaban amamantando de madres que recibían ciprofloxacina.

Sobredosificación

Hay poca información disponible. Véase la monografía de Enrofloxacina para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ciprofloxacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS/PRODUCTOS LÁCTEOS que contienen cationes (Mg++, Al+++, Ca++). Pueden unirse a la ciprofloxacina e impedir la absorción; separar la administración de estos productos por un intervalo de al menos 2 horas de la ciprofloxacina.
- OTROS ANTIBIÓTICOS (aminoglucósidos, cefalosporinas de 3ª generación, penicilinas de espectro extendido). Puede ocurrir sinergismo, pero no es predecible, contra algunas bacterias (en particular Pseudomonas aeruginosa). Aunque la enrofloxacina/ciprofloxacina tienen mínima actividad contra los anaerobios, se ha descrito el sinergismo in vitro cuando se usan junto con clindamicina contra cepas de Peptostreptococcus, Lactobacillus y Bacteroides fragilis.
- CICLOSPORINA. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la nefrotoxicidad y reducir el metabolismo de la ciclosporina (usada por vía sistémica).
- GLIBURIDA. Es posible una hipoglucemia grave.
- HIERRO, CINC (vía oral). Disminuyen la absorción de la ciprofloxacina; separar la administración de estas drogas por un lapso de 2 horas, como mínimo.
- METOTREXATO. Es posible el aumento de los niveles de esta droga, con la correspondiente toxicidad.
- NITROFURANTOÍNA. Puede antagonizar la actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas; no se recomienda el uso concomitante.
- FENITOÍNA. La ciprofloxacina puede alterar los niveles de fenitoina
- PROBENECIDA. Bloquea la secreción tubular de la ciprofloxacina y puede aumentar el nivel en sangre y la vida media.
- SUCRALFATO. Puede inhibir la absorción de la ciprofloxacina; separar la administración de estas drogas por un lapso de 2 horas, como mínimo.
- TEOFILINA. La ciprofloxacina puede aumentar el nivel sanguíneo de la teofilina.
- WARFARINA. Podría aumentar los efectos de la warfarina.

Consideraciones de laboratorio

■ En algunas personas, las fluoroquinolonas han causado un aumento de las enzimas hepáticas, el nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina y una disminución del hematócrito. La importancia clínica de estos cambios leves no se conoce por el momento.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 5-15 mg/kg oral cada 12 horas. Evitar o reducir la dosis de estas drogas en los animales con insuficiencia renal grave; evitar su uso en animales jóvenes, en preñados o apareados (Vaden y Papich, 1995).
- b) Para las infecciones del tracto urinario: 10 mg/kg oral, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 7-14 días. Para las infecciones de piel y de los tejidos blandos: 10-15

mg/kg oral 1 vez por día (cada 24 horas) durante 7-14 días. Para las infecciones óseas sistémicas, bacteriemias y patógenos más resistentes (por ej., Enterobacter): 20 mg/kg oral, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 7-14 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

c) Para las piodermias: 11 mg/kg oral cada 12 horas (Miller,

FELINOS:

Para las infecciones susceptibles:

a) Ciprofloxacina: 5-15 mg/kg oral cada 12 horas. Evitar o reducir la dosis en los animales con insuficiencia renal grave; evitar su uso en animales jóvenes, preñados o apareados (Vaden y Papich, 1995).

HURONES:

Para las infecciones susceptibles:

a) 5-15 mg/kg oral, 2 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 5-20 mg/kg oral cada 12 horas (Ivey v Morrisey,
- b) Chinchillas, gerbos, cobayos, hámsteres, ratones y ratas: 7-20 mg/kg oral cada 12 horas (Adamcak y Otten, 2000).

M AVES

Para infecciones susceptibles por bacterias gramnegativas:

- a) Usando tabletas de 500 mg de ciprofloxacina: 20-40 mg/kg oral, 2 veces por día. Aplastar las tabletas y hacer una suspensión; agitar bien antes de usar (McDonald, 1989).
- b) Ciprofloxacina (usando tabletas aplastadas): 20 mg/kg oral cada 12 horas (Bauck y Hoefer, 1993).
- c) Ciprofloxacina (usando tabletas aplastadas o suspensión): 10-15 mg/kg oral cada 12 horas (Hoeffer, 1995).
- d) Rátidas: 3-6 mg/kg oral, 2 veces por día (Jenson, 1998).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de ciprofloxacina, una fluoroquinolona, se presenta como un polvo cristalino amarillo a débilmente amarillento. Es ligeramente soluble en agua. La ciprofloxacina se relaciona estructuralmente con la enrofloxacina, un producto aprobado para uso veterinario (esta última tiene un grupo etil adicional en el anillo piperacinil).

La ciprofloxacina es también conocida como: ciprofloxacine, ciprofloxacinum, Bay-q-3939 o Cipro®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante indique lo contrario, las tabletas de ciprofloxacina deben ser administradas en recipientes bien cerrados a temperaturas inferiores a 30 °C. Se las debe proteger de la luz UV fuerte. La formulación invectable debe ser almacenada a 5-25 °C y debe ser protegida de la luz y el congelamiento.

La ciprofloxacina inyectable es compatible con las siguientes soluciones IV o drogas: dextrosa al 5%, dextrosa al 5% y ClNa 1/4 o 1/2, solución de Ringer, solución de Ringer lactato, solución salina normal, sulfato de amikacina, aztreonam, cimetidina, ciclosporina, dobutamina, dopamina, fluconazol, gentamicina, lidocaína, midazolam, cloruro de potasio, ranitidina, tobramicina y complejo vitamínico B.

La ciprofloxacina inyectable es incompatible con aminofilina, anfotericina B, acitromicina, ceftazidima, cefuroxima, clindamicina, heparina sódica, bicarbonato de sodio y ticarcilina.

La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ciprofloxacina oral (tabletas): 100, 250, 500 y 750 mg; Cipro® (Bayer); genéricos; (Rx).

Ciprofloxacina (tabletas de liberación extendida): 500 mg y 1000 mg; Cipro XR® (Bayer); genéricos; (Rx).

Ciprofloxacina (polvo para suspensión oral): reconstituido a 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%); Cipro® (Bayer); genéricos; (Rx).

Ciprofloxacina (inyectable): 200 mg en frascos con 20 ml, 100 ml en dextrosa al 5% en bolsas flexibles (0,2%) y frasco para infusión con 120 ml; 400 mg en frascos con 40 ml (1%), 200 ml en dextrosa al 5% en bolsa flexible (0,2%) y en frasco para infusión con 120 ml; *Cipro®IV* (Bayer); genéricos; (Rx).

CIPROHEPTADINA, CLORHIDRATO DE

Periactin®

ANTIHISTAMÍNICO

Consideraciones al recetar

- Antihistamínico antagonista de la serotonina, usado como estimulante del apetito en gatos y como antihistamínico/antiprurítico en perros y gatos; usado en caballos para el sacudimiento fótico de la cabeza o para el tratamiento del síndrome de Cushing; puede ser útil para el síndrome serotoninérgico en los pequeños animales.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la ciproheptadina.
- ▶ Cuidado: en obstrucción urinaria o gastrointestinal, insuficiencia cardíaca congestiva grave y en glaucoma de ángulo cerrado.
- Efectos adversos: sedación (los gatos pueden manifestar una hiperexcitabilidad paradójica) y efectos anticolinérgicos; algunos han descrito la presentación de anemia hemolítica en gatos.

Usos/Indicaciones

La ciproheptadina puede ser útil en los gatos como estimulante del apetito. Puede brindar beneficios en el tratamiento del asma felina o para el prurito, pero la experiencia clínica es marginal para esta indicación.

La ciproheptadina es un antihistamínico pero su eficacia es cuestionable para esta indicación en los perros. La droga puede ser utilizada como tratamiento adyuvante en el síndrome de Cushing, probablemente como resultado de su actividad antiserotonina; sin embargo, un estudio demostró una eficacia inferior al 10% en perros tratados por hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria.

Puede ser útil como tratamiento adyuvante en perros y gatos con síndrome serotoninérgico.

En los caballos se ha usado a la ciproheptadina para el tratamiento del sacudimiento fótico de la cabeza y para la disfunción de la porción intermedia (enfermedad de Cushing equina).

Farmacología/Acciones

Al igual que otros antihistamínicos H_1 , la ciproheptadina actúa compitiendo con la histamina por los receptores H_1 en las células efectoras. Los antihistamínicos no bloquean la liberación de histamina pero pueden antagonizar sus efectos. También posee una potente actividad antiserotonina y se ha documentado una acción bloqueante de los canales de calcio.

Farmacocinética

Se dispone de datos limitados. La ciproheptadina es bien absorbida posterior a la dosificación oral. Su característica de distribución no está bien descrita. Aparentemente es metabolizada casi por completo en el hígado y estos metabolitos son luego excretados en la orina: la eliminación está disminuida en la insuficiencia renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La ciproheptadina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga. Debe ser usada con cautela en pacientes con hipertrofia prostática, obstrucción en el cuello vesical, insuficiencia cardíaca grave, glaucoma de ángulo cerrado y obstrucción piloro-duodenal.

Efectos adversos

La mayoría de los probables efectos adversos vistos con la administración de ciproheptadina se relacionan con la depresión del SNC (sedación) y con los efectos anticolinérgicos (desecación de las membranas mucosas, etc.). Los gatos pueden desarrollar un estado de agitación paradójico que se resuelve con la reducción de la dosis o la suspensión del medicamento. Ha habido informes sobre el desarrollo de anemia hemolítica inducida por la ciproheptadina en los gatos. Los caballos pueden mostrar depresión leve, anorexia y letargo.

A dosis más altas, la ciproheptadina ha causado polifagia significativa en los perros.

Seguridad en reproducción y lactancia

La ciproheptadina fue evaluada en animales de laboratorio preñados en dosis hasta 32 veces superiores a las dosis aprobadas sin que se observen evidencias de peligro fetal. No obstante, debido a que la seguridad en otras especies no ha sido establecida, su empleo durante la preñez debe ser evaluado con cuidado. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si la ciproheptadina se distribuye en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se dispone de un antídoto específico. Una sobredosis significativa debe ser manejada utilizando los procedimientos estándares para el vaciamiento intestinal cuando sea apropiado y tratamiento de sostén si es necesario. Los efectos adversos vistos con la sobredosis son una extensión de los efectos colaterales de la droga, principalmente en referencia a la depresión del SNC (aunque también se puede observar excitación central), los efectos anticolinérgicos (grave desecación de las membranas mucosas, taquicardia, retención urinaria, hipertermia, etc.) y posible hipotensión. Se puede considerar el uso de fisostigmina ante la presentación de graves efectos anticolinérgicos en el SNC, y se emplea diazepam para el tratamiento de las convulsiones, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ciproheptadina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DEPRESORES DEL SNC. Se puede observar una depresión aditiva del SNC si se combina la administración de ciproheptadina con otros depresores del SNC (por ej., barbitúricos, tranquilizantes, etc.).
- INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (sertraline, fluoxetina, paroxetina). La ciproheptadina puede disminuir la eficacia de estas drogas.

Consideraciones de laboratorio

- Debido a que los antihistamínicos pueden disminuir las respuestas de roncha y rubor a las pruebas cutáneas a alergenos, es necesario suspender la administración de antihistamínicos 3-7 días (dependiendo del agente usado) antes de las pruebas cutáneas
- La ciproheptadina puede aumentar los niveles séricos de amilasa y prolactina cuando es administrada con hormona liberadora de tirotrofina.

Posologías

CANINOS:

Como antihistamínico:

a) 0,3-2 mg/kg oral, 2 veces por día (Bevier, 1990; MacDonald, 2002a).

Como un estimulante del apetito:

a) 0,2 mg/kg/12 horas oral. Puede ser administrada con menor frecuencia si la inapetencia es leve (Moore, 2005).

Como tratamiento adyuvante del síndrome serotoninérgico:

a) 1,1 mg/kg oral; la administración se puede repetir cada 4-6 horas, según sea necesario, hasta que los signos se resuelvan. En los casos en los que la administración oral no es posible (vómitos graves) se pueden triturar las tabletas y mezclarlas con solución salina para luego administrarla por vía rectal (Wismer, 2006b).

FELINOS:

Como un estimulante del apetito:

- a) 2-4 mg/gato, oral, 1-2 veces por día (Davenport, 1994; Ogilvie, 2003b).
- b) 1-4 mg/gato oral, o 0,35-1 mg/kg, oral, 1-2 veces por día (Frimberger, 2000).
- c) 2 mg/gato, oral, cada 12 horas (Smith, 2003a).
- d) 0,35-1 mg/kg/12 horas oral; se puede administrar con menor frecuencia si la inapetencia es leve (Moore, 2005).

Como antihistamínico/antipruriginoso:

- a) 2 mg/gato oral cada 12 horas (Messinger, 2000).
- b) 2 mg/gato o 1,1 mg/kg oral, cada 12 horas (Hnilica, 2003b).
- c) Para el asma felina (en particular cuando los gatos están fuera del límite máximo de la dosificación con corticosteroides y terbutalina): 2 mg/12 horas oral. La respuesta terapéutica puede no ser vista durante 4-7 días pero la depresión del SNC puede ocurrir en 24 horas (Padrid, 2000).

Para el tratamiento adyuvante del síndrome serotoninérgico:

a) 2-4 mg totales, oral; la administración puede repetirse cada 4-6 horas según sea necesario, hasta que los signos se resuelvan.

En los casos en los que la administración oral no es posible (vómitos graves), se puede triturar la tableta y mezclarla con solución salina y administrarla por vía rectal (Wismer, 2006b).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

Para el sacudimiento fótico de la cabeza:

- a) 0,3-0,6 mg/kg/12 horas oral (Dowling, 1999).
- b) 0,3 mg/kg oral 2 veces por día (Mealey, 2004).

Para el tratamiento del sindrome de Cushing:

a) 0,25 mg/kg oral, 1 vez por día, durante 4-8 semanas; si no hay respuesta (signos clínicos y ACTH plasmática), aumentar la frecuencia de dosificación a 2 veces por día. Aproximadamente 1/3 de los caballos puede beneficiarse; en aquellos que no responden se debe cambiar la droga a pergolida (Toribio, 2004b).

Controles

- Eficacia (ver si se justifica su uso por la anorexia).
- Efectos adversos, si los hav.
- Con el uso por períodos prolongados, controlar en ocasiones la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo en los gatos.

Información al cliente

- Los posibles efectos colaterales incluyen sedación/letargo y desecación de las membranas mucosas.
- Los gatos pueden responder con agitación; contactar con el veterinario si esto ocurre; si el gato presenta un alto grado de letargo, debilidad o evidencia membranas mucosas pálidas, contactarse de inmediato con el veterinario.
- Los caballos pueden mostrar una leve depresión, anorexia o letargo.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de ciproheptadina es un antihistamínico que también posee propiedades antagonistas de la serotonina y se presenta como un polvo cristalino blanco a ligeramente amarillento. Aproximadamente 3,64 mg son solubles en 1 ml de agua y 28,6 mg son solubles en 1 ml de alcohol.

El clorhidrato de ciproheptadina también puede ser conocido como: ciproheptadini hidrocloridum, Ciplactin®, Cyheptine®, Cyprogin®, Cyprono®, Cyprosian®, Klarivitina®, Nuran®, Periactine®, Periactinol®, Periatin®, Peritol®, Polytab®, Practin®, Preptin®, Supersan® o Trimetabol®.

Almacenamiento/Estabilidad

El clorhidrato de ciproheptadina en tabletas o en solución oral debe ser almacenado a temperatura ambiente, debiéndose evitar el congelamiento del producto.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ciproheptadina, clorhidrato de (tabletas): 4 mg; genéricos; (Rx). Ciproheptadina, clorhidrato de (jarabe): 2 mg/5 ml en frascos con 473 ml; genéricos; (Rx).

CISAPRIDA

AGENTE ESTIMULANTE DE LA MOTILIDAD

Consideraciones al recetar

- Agente procinético gastrointestinal para administración oral, usado en varias especies para la estasis gastrointestinal, esofagitis por reflujo y constipación/megacolon (gatos).
- No está más disponible en el comercio; debe obtenerse en farmacias magistrales.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad, perforación u obstrucción gastrointestinal, hemorragia.
- ▶ Cuidado durante la preñez.
- Los efectos adversos parecen ser mínimos en los pacientes veterinarios.
- Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Los usos propuestos para la cisaprida en los pequeños animales incluyen reflujo esofágico y el tratamiento de los desórdenes por estasis gástrica primaria. Se ha encontrado que la cisaprida es útil para el tratamiento de la constipación y el megacolon en gatos.

Farmacología/Acciones

La cisaprida aumenta la peristalsis y la presión del esfínter esofágico inferior y acelera el vaciamiento gástrico. El mecanismo de acción de la droga propuesto es el aumento de la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico pero no induce la estimulación de los receptores nicotínicos o muscarínicos. La actividad de la acetilcolinesterasa no es inhibida. La cisaprida bloquea los receptores de dopamina en una menor extensión que la metoclopramida y no aumenta la secreción de ácido gástrico.

Farmacocinética

Datos en personas: después de la administración oral, la cisaprida se absorbe con rapidez, mostrando una biodisponibilidad absoluta de 35-40%. La droga tiene un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas y, al parecer, se distribuye extensamente en todo el cuerpo. La cisaprida se metaboliza extensamente y su vida media de eliminación es de unas 8-10 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La cisaprida está contraindicada en los pacientes en los que un aumento de la motilidad gastrointestinal podría ser peligroso (por ej., perforación, obstrucción, hemorragia gastrointestinal) o en aquellos animales que son hipersensibles a la droga.

Efectos adversos

La cisaprida parece ser segura en gatos a las dosis recomendadas. En ocasiones se pueden presentar vómitos, diarrea y molestia abdominal. Aunque es considerado muy poco frecuente en los pacientes veterinarios, es posible observar la prolongación del intervalo QT y otras anormalidades cardíacas.

En las personas, los principales efectos adversos se relacionan con el tracto gastrointestinal siendo la diarrea y el dolor abdominal lo informado más a menudo; sin embargo, la droga fue sacada del mercado debido a la prolongación del intervalo QT. Es factible la necesidad de disminuir la dosis en los pacientes con grave deterioro de la función hepática.

Seguridad en reproducción y lactancia

La cisaprida en altas dosis (>40 mg/kg/día) causa deterioro en la fertilidad de las ratas hembras. A una dosis 12-100 veces la máxima recomendada, causó embriotoxicidad y fetotoxicidad en los conejos y las ratas. Su uso durante la preñez sólo debe considerarse cuando los beneficios superan a los riesgos. La cisaprida es excretada en la leche materna en bajos niveles; debe ser usada con cautela en las madres en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En un informe de sobredosis humana de 540 mg, el paciente desarrolló malestar gastrointestinal y frecuencia de micción. La $\rm DL_{50}$ en varios animales de laboratorio varió entre 160 y 4000 mg/kg. Los efectos adversos informados por sobredosis en los perros incluyen diarrea, hipotonía, disnea, catalepsia, pérdida del reflejo de enderezamiento, temblores musculares o convulsiones. Una sobredosificación significativa debe ser manejada usando los protocolos estándares de vaciamiento intestinal, cuando sea apropiado. Se debe comenzar con el tratamiento de soporte cuando sea requerido.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cisaprida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES ANTICOLINÉRGICOS. El uso de agentes anticolinérgicos puede disminuir los efectos de la cisaprida.
- BENZODIACEPINAS. La cisaprida puede favorecer los efectos sedantes del alcohol o de las benzodiacepinas.
- WARFARINA. La cisaprida puede favorecer los efectos anticoagulantes; puede ser necesario efectuar el control adicional y un ajuste de la dosis de los agentes anticoagulantes.
- OTRAS DROGAS CON ESTRECHO ÍNDICETERAPÉUTICO. Puede ser necesario controlar los niveles séricos más de cerca cuando se agrega o se suspende la administración de cisaprida, ya que esta droga puede disminuir el tiempo de tránsito gastrointestinal y esto podría afectar la absorción de otras drogas administradas por vía oral.

Ya que la cisaprida es metabolizada a través del citocromo P450 (3A4 en las personas), los siguientes medicamentos/alimentos que pueden inhibir esta enzima pueden conducir a un aumento de los niveles del fármaco y el consecuente aumento del riesgo de cardiotoxicidad:

- AMIODARONA
- ANTIFÚNGICOS (ketoconazol, itraconazol, fluconazol)
- CLORANFENICOL
- CIMETIDINA
- **FLUVOXAMINA**
- JUGO DE POMELO EN POLVO
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (excepto la acitromicina). Nota: en un estudio realizado con perros, la eritromicina no alteró la farmacocinética de la cisaprida.

Las siguientes drogas pueden aumentar el intervalo QT y el uso de cisaprida puede elevar este riesgo:

- AMIODARONA
- CLARITROMICINA
- MOXIFLOXACINA

- **PROCAINAMIDA**
- **QUINIDINA**
- **SOTALOL**
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (amitriptilina, imipramina)

Posologías

■ CANINOS:

Como agente procinético:

- a) 0,5 mg/kg, 3 veces por día; disminuir la dosis si se presentan signos gastrointestinales anormales o dolor abdominal (Hall, 1994).
- b) Para reducir la regurgitación asociada con el megaesófago: 0,55 mg/kg oral 1-3 veces por día. En la práctica, administrar 2,5 mg por perro de 2,5 a 5 kg; 5 mg por perro de 5,1 a 20 kg; y 10 mg por perro de más de 20 kg. Administrarlo no más allá de 30 minutos antes de recibir la comida (Tams 1994).
- c) Como antiemético: 0,1-0,5 mg/kg/8 horas oral (Washabau y Elie, 1995).
- d) Para la esofagitis: 0,25 mg/kg/8-12 horas oral. Particularmente efectivo en la prevención de la recurrencia una vez que la esofagitis está bajo control (Willard y Weyrauch, 2000).
- e) Para el tratamiento adyuvante (junto con bloqueantes H₂ o inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol) para el reflujo esofágico: 0,1-0,5 mg/kg/8-24 horas oral (Willard, 2006c).

Para estimular la contracción del músculo detrusor en los desórdenes de la micción:

a) 0,5 mg/kg/8 horas oral (Coates, 2004).

FELINOS:

Como agente procinético:

- a) Para la constipación crónica (por ej., por megacolon): en combinación con ablandadores de la materia fecal (el autor recomienda lactulosa en una dosis inicial de 2-3 ml oral, 3 veces por día; luego, ajustar la dosis según sea necesario) y un agente que aumente el volumen (por ej., psyllium o zapallo calabaza), se administra la cisaprida inicialmente a una dosis de 2,5 mg (por gato de hasta 4,5 kg) o 5 mg (para gatos de 5 kg o más), 3 veces por día, 30 minutos antes de las comidas. Los gatos que pesan más de 7,5 kg pueden requerir una dosis de 7,5 mg (Tams, 1994).
- b) Para la constipación crónica (por ej., por megacolon): se usa junto con el tratamiento convencional por dieta: 1,25-2,5 mg por gato, 2-3 veces por día; los gatos con insuficiencia hepática deben ser tratados con la mitad de la dosis usual; es probable que sea más efectiva cuando se la administra 15 minutos antes de una comida (Nixon, 1994).
- c) Para la constipación crónica (por ej., por megacolon): 0,1-1 mg/kg/8-12 horas oral (Washabau y Holt, 2000).
- d) Para la constipación crónica (por ej. por megacolon): 5 mg (totales) por gato/8-12 horas oral (Scherk, 2003b).
- e) Para la estasis gástrica 0,1 mg/kg oral 2-3 veces por día; los gatos toleran una dosis de 2,5 mg sin problemas (Twedt, 2005b).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: 0,1-0,5 mg/kg/12 horas oral (Adamcak y Otten, 2000).
- b) En conejos para la estasis gástrica: 0,5 mg/kg/6-12 horas

- oral. Con líquidos por vía IV o SC, según el grado de deshidratación, y ofreciendo una dieta con mucha fibra, con o sin metoclopramida (0,2-1 mg/kg/6-8 horas oral, SC) (Hess, 2002b).
- c) Para el íleo si el tracto gastrointestinal no está obstruido en los cobayos, y las chinchillas: 0,5 mg/kg/8-12 horas (no se especificó la vía empleada; asumir vía oral) (Orcutt, 2005).

EQUINOS:

Como agente procinético:

a) En potrillos con asfixia periparturienta: 10 mg (dosis total) oral cada 6-8 horas. Es esencial permitir un tiempo de cicatrización adecuado del intestino dañado antes de usar un procinético (Vaala 2003b).

Controles

- Eficacia
- Perfil de efectos adversos.

Información al cliente

 Advertir al cliente que observe con cuidado e informe cualquier efecto adverso.

Química/Sinónimos

La cisaprida, un agente procinético gastrointestinal por vía oral, es una benzamida piperidinílica sustituida y está estructuralmente, aunque no farmacológicamente, relacioanda con la procainamida. Está disponible en el comercio como monohidrato pero la potencia es expresada en términos de anhidrato.

La cisaprida puede también ser conocida como: cisapridum o R-51619; existen muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante indique lo contrario, almacenar las tabletas en recipientes herméticos resistentes a la luz, mantenidos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Debido a los efectos adversos en las personas, la cisaprida ha sido

retirada del mercado en los Estados Unidos. Puede estar disponible en farmacias magistrales.

CISPLATINO

Platinol-AQ®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Agente antineoplásico derivado del platino utilizado para el tratamiento de varios sarcomas y carcinomas; control paliativo de efusiones pulmonares neoplásicas con administración intracavitaria; inyección intralesional para tumores de piel en caballos.
- Contraindicaciones: en gatos; animales con antecedentes de hipersensibilidad; deterioro significativo preexistente de la función renal o mielosupresión importante.
- Principales efectos adversos: vómitos (tratamiento previo con antieméticos); nefrotoxicidad (diuresis forzada con solución salina); mielosupresión; muchos otros efectos adversos posibles.
- ▶ Posible muerte relacionada con la droga.
- ▶ Teratogénico, fetotóxico; puede causar azoospermia.
- Debe ser manejado con cuidado mientras se prepara la droga y se la administra.
- Debe ser administrado por infusión IV lenta; la administración rápida (en menos de 5 minutos) puede aumentar la toxicidad.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, el uso sistémico del cisplatino está limitado en la actualidad a los perros. La droga ha sido, o puede ser, útil en varias enfermedades neoplásicas, incluyendo los carcinomas de células escamosas, los carcinomas de células de transición, los carcinomas ováricos, los carcinomas mediastínicos, los osteosarcomas, los adenocarcinomas pleurales, los carcinomas nasales y los adenocarcinomas tiroideos.

El cisplatino puede ser útil para el control paliativo de las efusiones neoplásicas después de su administración intracavitaria.

En los caballos, el cisplatino ha sido utilizado para la inyección intralesional en los tumores de piel.

Farmacología/Acciones

A pesar de que el mecanismo de acción exacto no ha sido determinado, sus propiedades son análogas a las de los agentes alquilantes bifuncionales que producen uniones inter e intracatenarias en el ADN. El cisplatino es inespecífico de ciclo celular.

Farmacocinética

Después de la administración, la droga se concentra en el hígado, los intestinos y los riñones. El platino se acumulará en el cuerpo y puede ser detectado 6 meses después de haber completado un ciclo de tratamiento. El cisplatino muestra un alto porcentaje de unión con las proteínas séricas (90%).

En los perros, el cisplatino exhibe una eliminación bifásica. La vida media plasmática inicial es corta (aproximadamente 20-50 minutos) pero la fase terminal es muy larga (60-80 horas). Alrededor del 80% de la dosis se puede recuperar como platino libre en orina dentro de las 48 horas de haber sido administrado en perros.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La droga está contraindicada en gatos debido a la grave toxicidad pulmonar primaria relacionada con la dosis (disnea, hidrotórax, edema pulmonar, edema mediastínico y muerte). También está contraindicada en aquellos pacientes con importante deterioro preexistente de la función renal, mielosupresión o antecedentes de hipersensibilidad a los compuestos que contengan platino. Debido a la carga de líquido requerida previo a la dosificación, se debe usar con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Cuando se prepara el producto para la inyección, usar guantes y ropa protectora, ya que pueden ocurrir reacciones locales en la piel o en las mucosas que tomen contacto con la droga. Si se produce una exposición accidental, lavar bien la zona con agua y jabón.

Efectos adversos

En los perros, el efecto adverso más frecuente después de la administración de cisplatino es el vómito, el cual suele ocurrir dentro de las 6 horas posteriores a la administración y persiste 1-6 horas. Esto se debe a los efectos directos sobre la zona gatillo quimiorreceptora. El butorfanol (0,4 mg/kg IM), la dexametasona (0,25 mg/kg IV) y la metoclopramida (0,1 mg/kg IV) han sido usados con éxito como antieméticos siendo administrados previo al cisplatino.

La nefrotoxicidad puede ocurrir a menos que el animal sea sometido a una adecuada diuresis con cloruro de sodio antes y después de la administración de la droga; por lo general, la diuresis reducirá en grado significativo la incidencia y la gravedad de la nefrotoxicidad en la mayoría de los perros. El metimazol por vía IV (40 mg/kg) ha mostrado tener efectos protectores sobre la nefrotoxicidad inducida por el cisplatino en un modelo experimental canino.

Se han descrito otros efectos adversos incluyendo anormalidades hematológicas (trombocitopenia y/o granulocitopenia), ototoxicidad (pérdida de la audición de alta frecuencia y zumbido), anorexia, diarrea (incluyendo diarrea hemorrágica), convulsiones, neuropatías periféricas, anormalidades electrolíticas, hiperuricemia, aumento de las enzimas hepáticas, reacciones anafilácticas y

La infusión IV directa en 1-5 minutos debe ser evitada, ya que puede causar aumento de la nefro y ototoxicidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro del cisplatino en la preñez no ha sido establecido. Es teratogénico y embriotóxico en los ratones. En los hombres, la droga puede causar azoospermia y deterioro de la espermatogénesis. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), esta droga es clasificada dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento sobrepasan con claridad a los riesgos.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La dosis letal mínima del cisplatino en los perros es 2,5 mg/kg (casi 80 mg/m²). Debido a la posibilidad de importante toxicidad asociada con este agente, el cálculo de la dosis debe ser muy bien controlado para evitar la sobredosificación. Véase Efectos adversos, para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cisplatino, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad y/u ototoxicidad; si es posible, demorar la administración de aminoglucósidos durante un lapso mínimo de 2 semanas después del uso de cisplatino.
- ANFOTERICINA B. Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad; demorar la administración de anfotericina B durante un mínimo de 2 semanas después del cisplatino.
- FUROSEMIDA (y otros diuréticos del asa). Posible aumento de la ototoxicidad.
- FENITOÍNA. El cisplatino puede reducir los niveles séricos de la fenitoína.

Posologías

Para más información sobre el uso de cisplatino como parte de los protocolos quimioterápicos, dirigirse a los protocolos encontrados en el Apéndice o a otros protocolos/dosificaciones en numerosas referencias, incluyendo: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th Ed. (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd Edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd Ed. (Tilley y Smith, 2004).

ADVERTENCIA: los perros deben ser sometidos a una diuresis salina antes y después de la administración de cisplatino, para reducir la posibilidad de nefrotoxicidad. Algunos veterinarios también recomiendan el uso de manitol o furosemida junto con la solución salina pero esto es controvertido.

CANINOS:

Para los carcinomas y sarcomas posiblemente susceptibles:

- a) Como parte de un protocolo aprobado: 60-70 mg/m² en 20 minutos después de una diuresis salina IV de 4 horas (solución salina normal de 18,3 ml/kg/hora). Una vez infundido el cisplatino, continuar con la diuresis salina durante otras 2 horas. Administración previa de antieméticos (Kitchell y Dhaliwal, 2000).
- b) 30-50 mg/m² cada 3 semanas. Tratamiento previo con líquidos IV a 60 ml/kg durante 12 horas antes de la administración. Suministrar manitol 0,5 mg/ml 30 minutos antes del cisplatino. Administrar el cisplatino por goteo lento en 1-6 horas y luego continuar con otras 12 horas de líquidos IV a 60 ml/kg (Macy, 1986).
- c) 60-70 mg/m² por goteo IV cada 3-5 semanas. Realizar una diuresis salina antes y después del tratamiento (MacEwen y Rosenthal, 1989).

Administración intracavitaria para el control paliativo de las efusiones neoplásicas pulmonares:

a) Realizar una diuresis salina IV de 10 ml/kg/hora durante 4 horas previas a la administración del cisplatino. Este agente se dosifica a 50 mg/m² (diluido en solución salina normal a un volumen total de 250 ml/m²). Entibiar la solución a temperatura corporal; colocar un catéter sobre la aguja calibre 16 en el espacio pleural, siguiendo los principios de asepsia. Extraer tanto líquido como sea posible y luego infundir lentamente la solución con el cisplatino a

través del mismo catéter. Una vez finalizada, retirar el catéter. Este proceso se puede repetir cada 3-4 semanas, según sea necesario para controlar la efusión. Si se observa una resolución completa, suspender el tratamiento después del 4º ciclo. Reinstituirlo si la efusión recurre (Hawkins y Fossum, 2000).

EQUINOS:

Para la inyección intralesional en tumores de piel:

a) Agregar 10 mg de cisplatino en polvo (si está disponible) a 1 ml de agua y 2 ml de aceite de sésamo de grado médico. La solución resultante contiene 3,3 mg de cisplatino por ml. Inyectar 1 mg por cm³ de tumor/lecho tumoral por vía intralesional utilizando una aguja de pequeño calibre (22-25) acoplada a una extensión con conexión de tipo Luer. Inyectar en múltiples planos no separados más allá de 0,6-1 cm. Como el volumen del tumor es difícil de medir, la regla a seguir es suspender la inyección cuando el líquido emerge a través de la superficie cutánea. Como la recurrencia en la periferia de las áreas tratadas es la causa primaria de fallas terapéuticas, se ha recomendado la inyección de 1-2 cm en el tejido normal adyacente. La inyección intralesional es repetida, la mayoría de las veces, a intervalos de 2 semanas, en un total de 4 ciclos (Moll, 2002).

Controles

Adaptado principalmente de la referencia escrita por Shapiro (Shapiro, 1989).

- Toxicidad. Datos basales de laboratorio: análisis de orina, hemograma, recuento plaquetario, perfil bioquímico sérico y evaluación de electrólitos. Repetir las pruebas antes de cada administración si el animal está recibiendo el esquema con dosis altas (a intervalos mensuales) o según sea necesario si se desarrollan signos/síntomas de toxicidad. Los animales que están recibiendo pequeñas dosis frecuentes deben ser controlados a intervalos semanales. No se recomienda administrar cisplatino si el recuento leucocitario es inferior a 3200/µl, el recuento plaquetario es inferior a 100.000, la depuración de creatinina es inferior a 1,4 ml/kg/min o se presenta uremia o desequilibrio electrolítico o del estado ácido-base. Reducir la dosis si se produce una rápida disminución del recuento leucocitario o plaquetario, hay cambios en la densidad urinaria o los electrólitos séricos, elevación de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo o si la depuración de la creatinina es superior a 1,4 pero inferior a 2,9 ml/kg/min.
- Eficacia. Medir la neoplasia y realizar evaluaciones radiográficas a intervalos mensuales. En un estudio (Knapp y col., 1988), los autores mencionan que los perros deben ser evaluados a los 42 días del tratamiento. Los perros que mostraron una remisión completa o parcial o enfermedad estable deben recibir tratamiento adicional. En los que muestran progreso de la enfermedad se debe detener la administración del cisplatino y recibir otro tipo de tratamiento si es necesario.

Información al cliente

Los clientes deben ser conscientes de las posibilidades de desarrollo de una importante toxicidad por el uso de esta droga, incluyendo la muerte inducida por ella.

Química/Sinónimos

El cisplatino, un antineoplásico inorgánico que contiene platino, se presenta como un polvo blanco, 1 mg es soluble en 1 ml de agua o solución salina normal. La droga está disponible en el comercio

como una solución inyectable. La solución premezclada tiene un pH de 3,7-6.

El cisplatino es también conocido como: cis-Platino II, cis-DDP, CDDP, cis-diaminodicloroplatino, cisplatina, cisplatinum, cis-platinum, DDP, NSC-119875, sal de Peyrone o diaminodicloruro de platino; hay muchas marcas comercialese disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El compuesto inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente y mantenido alejado de la luz; no refrigerar, ya que se pueden formar precipitados. Durante su uso, la inyección debe ser protegida de la luz solar directa, pero no es afectada por la luz ambiental incandescente o fluorescente.

No usar agujas de aluminio o equipos de infusión IV que contengan aluminio ya que este elemento puede desplazar al platino de la molécula de cisplatino, con la resultante formación de un precipitado negro. Cuando se forman precipitados por temperaturas frías o por el contacto con aluminio, descartar la solución

El cisplatino es compatible con las siguientes soluciones IV y drogas: combinaciones dextrosa/salina, cloruro de sodio al 0,225%-0,9%, sulfato de magnesio y manitol. También es compatible en jeringas o en conectores en "Y" con: sulfato de bleomicina, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorrubicina, droperidol, fluorouracilo, furosemida, heparina sódica, leucovorina cálcica, metotrexato, mitomicina, sulfato de vinblastina y sulfato de vincristina.

Hay información conflictiva acerca de la compatibilidad (o la misma depende del diluyente utilizado o la concentración) del cisplatino con las siguientes drogas o soluciones: combinaciones dextrosa/salina, dextrosa al 5% en agua y metoclopramida. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

El cisplatino es incompatible con las siguientes soluciones o drogas: cloruro de sodio al 0,1% y bicarbonato de sodio al 5%.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cisplatino inyectable: 1 mg/ml en frascos multidosis con 50, 100 y 200 ml; genéricos; (Rx).

El cisplatino en polvo o en formulaciones magistrales para inyección intralesional pueden estar disponibles en farmacias magistrales.

CITARABINA

Arabinósido de citosina, Cytosar-U®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico para uso parenteral (neoplasias linforreticulares, leucemias) para perros y gatos.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad; potencialmente embriotóxica y teratogénica.
- ▶ Efectos adversos: principalmente mielosupresión, pero también pueden ocurrir efectos gastrointestinales y otro tipo de toxicidad.
- ▶ Es esencial un adecuado control.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la citarabina es usada principalmente en los pequeños animales como un agente antineoplásico para neoplasias linforreticulares, enfermedades mieloproliferativas (leucemias) y linfoma en el SNC. Dirigirse a la sección Posologías o Protocolos (en el Apéndice) para más información.

Farmacología/Acciones

La citarabina es convertida dentro de la célula en trifosfato de citarabina la que, aparentemente, compite con el trifosfato de desoxicitidina, inhibiendo de esta forma a la ADN-polimerasa con la resultante inhibición de la síntesis de ADN. La citarabina es específica de fase celular y actúa principalmente durante la fase S (síntesis de ADN). Bajo ciertas condiciones, también puede bloquear el pasaje de las células de fase G₁ a S.

Farmacocinética

La citarabina tiene muy mala disponibilidad sistémica después de la administración oral y sólo se usa por vía parenteral. Posterior a la administración IM o SC, el nivel máximo en plasma se alcanza a los 20-60 minutos, pero los niveles logrados son mucho más bajos que con la dosis IV equivalente.

La citarabina es ampliamente distribuida en todo el cuerpo pero cruza hacia el SNC sólo en grado limitado. Si se administra por infusión IV continua, los niveles en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son más altos que ante la administración por bolo IV y pueden alcanzar al 20-60% de aquellos alcanzados en el plasma. La vida media de eliminación en el LCR es significativamente más larga que en el suero. En las personas, la citarabina se une a las proteínas plasmáticas en un 13%, aproximadamente. La droga cruza la placenta pero no se sabe si ingresa en la leche.

La citarabina circulante es metabolizada con rapidez por la enzima citidina desaminasa, principalmente en el hígado pero también en los riñones, la mucosa intestinal y los granulocitos, pasando a un metabolito inactivo (ara-U o uracil arabinósido). Alrededor del 80% de la dosis se excreta en la orina dentro de las 24 horas, tanto como ara-U (~90%) como droga sin cambio (~10%).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La citarabina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debido a la posibilidad de desarrollar importantes reacciones adversas, la citarabina sólo debe ser usada en pacientes que pueden ser controlados con regularidad y en forma adecuada.

La persona que prepara o administra la citarabina para ser inyectada no necesita seguir ninguna precaución especial más allá de la de usar guantes; sin embargo, si ocurre una contaminación la piel o la membrana mucosa se deben lavar completamente.

Efectos adversos

El principal efecto adverso de la citarabina es la mielosupresión (siendo la leucopenia el más prevalente) pero también se pueden presentar anemia y trombocitopenia. Los efectos mielosupresores son más pronunciados con la administración IV y se alcanza el nadir a los 5-7 días recuperándose en la mayoría de los casos en 7-14 días.

También se pueden observar, aunque en muy pocas ocasiones, alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea), conjuntivitis, ulceración oral, neurotoxicidad, hepatotoxicidad y fiebre, pero son raros en los pacientes veterinarios. Se ha informado anafilaxia muy ocasionalmente.

La citarabina es mutagénia y podría ser un agente carcinogénico.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro de la citarabina en la preñez no ha sido establecido y es potencialmente teratogénica y embriotóxica. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría D para su empleo en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

Se desconoce si la citarabina ingresa a la leche; no se puede asegurar el uso durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La eficacia y la toxicidad de la citarabina (véanse Efectos adversos) no sólo dependen de la dosis sino también de la velocidad de administración. En los perros, la DL_{50} IV es 384 mg/kg cuando se administra en 12 horas y de 48 mg/kg cuando se da en 120 horas. Si ocurre una sobredosis inadvertida se deberá instituir el tratamiento de soporte.

Interacciónes medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo citarabina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DIGOXINA. Debido a las posibles alteraciones en la mucosa intestinal causadas por la citarabina, esta droga puede disminuir la cantidad de digoxina (sólo en tabletas) absorbida después de una administración oral; este efecto puede persistir durante varios días una vez que la citarabina ha sido suspendida.
- FLUCITOSINA (5-FC). Estudios limitados han indicado que la citarabina puede antagonizar la actividad antiinfectiva de la fluorocitosina; controlar por la disminución de la eficacia.
- **GENTAMICINA**. Estudios limitados han indicado que la citarabina puede antagonizar la actividad antiinfectiva de la gentamicina; controlar por la disminución de la eficacia.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna documentada.

Posologías

Para más información respecto al uso de la citarabina como parte de protocolos quimioterápicos, dirigirse a los protocolos encontrados en el Apéndice o leer otras dosificaciones o protolocos presentados en numerosas referencias que incluyen: Withrow and MacEwer's Small Animal Clinical Oncology, 4th Ed. (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd Ed. (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th Ed. (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd Ed. (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Para las enfermedades neoplásicas susceptibles:

- a) 100 mg/m² IV (infusión continua) durante 48-96 horas o 100 mg/m² dividido en 3-4 inyecciones SC por día durante 48-96 horas (Kitchell y Dhaliwal, 2000).
- b) 100 mg/m² IV (infusión continua) durante 2-4 días (hasta 4 días, dependiendo de la mielosupresión) o 100 mg/m² dividido en 3 o 4 inyecciones SC por día en un lapso de 4 días; la infusión continua produce una mayor eficacia y mielosupresión (Kitchell, 2005).
- c) 100 mg/m2 IV o SC, 1 vez por día durante 2-4 días; repetir según sea necesario 20 mg/m² intratecal durante 1 a 5 días (Thompson, 1989a).

 d) 100 mg/m² IV lento, IM o SC, 1 vez por día durante 4 días; si no se desarrolla toxicidad se puede aumentar la dosis en un 50% (Coppoc, 1988).

Para la meningoencefalitis granulomatosa:

 a) 50 mg/m² IV (infusión continua) SC o IV, 2 veces por día durante 2 días; luego, 100 mg/m² 1 vez por semana; rara vez es efectivo (Taylor, 2003b).

FELINOS:

Para las enfermedades neoplásicas susceptibles:

- a) 100 mg/m² IV (infusión continua) durante 2 días o 100 mg/m² dividido 3-4 veces por día, SC, en 4 días; la infusión continua produce una mayor eficacia y mielosupresión (Kitchell, 2005).
- b) 100 mg/m² IV 1 vez por día durante 2-4 días; repetir según sea necesario 20 mg/m² intratecal durante 1-5 días (Thompson, 1989a).
- c) 100 mg/m² 1 vez por día durante 2 días; 10 mg/m² 1 vez por día durante 2 semanas (Couto, 1989b).

Controles

- Eficacia; véase la sección Protocolos o dirigirse a referencias de la sección Posologías (antes descritas) para obtener mayor información.
- Toxicidad: véase Efectos adversos, antes descrito. Es obligatorio realizar hemogramas regulares. También se sugiere la evaluación periódica de la función hepática y renal.

Información al cliente

- Los clientes deben saber la posibilidad de una toxicidad grave por esta droga, incluyendo la muerte.
- Los clientes deben contactar con el veterinario si el paciente exhibe algún signo de depresión profunda, sangrado anormal y/o formación de moretones.

Química/Sinónimos

La citarabina, un antimetabolito nucleósido sintético de la pirimidina, se presenta como un polvo cristalino inodoro blanco o blanquecino, con pK_a de 4,35. Es libremente soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol.

La citarabina es también conocida como: 1-beta-D-arabino-furanosil-citosina, arabinosilcitosina, ara-C, citarabina liposoma, cytarabinum, arabinósido de citosina, citarabina liposomal, NSC-63878, U-19920, U-19920A, WR-28453, ARA-cell®, Alexan®, Arabine®, Aracytin®, Aracytine®, Citab®, Citagenin®, Citaloxan®, Cylocide® Cytarbel®, Cytarine®, DepoCyt®, DepoCyte®, Erpalfa®, Ifarab®, Laracit®, Medsara®, Novutrax®, Serotabir®, Starasid®, Tabine®, Tarabine® o Udicil®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo estéril de citarabina para inyección debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C). Después de la reconstitución con agua bacteriostática, las soluciones son estables durante al menos 48 horas cuando se almacenan a temperatura ambiente. Sin embargo, en un estudio se demostró que la solución reconstituida retiene el 90% de su potencia hasta 17 días cuando es almacenada a temperatura ambiente. Si la solución muestra una ligera turbidez, la droga deberá ser descartada.

La citarabina es **compatible** con las siguientes soluciones y drogas para uso intravenoso: aminoácidos al 4,25% en dextrosa al 25%, soluciones que contengan dextrosa, combinación de salinadextrosa, combinación de una solución de Ringer lactato con dex-

trosa, solución lactada de Ringer, cloruro de sodio al 0,9 %, lactato de sodio 1/6 M, corticotropina, clorhidrato de lincomicina, metotrexato sódico, clorhidrato de metoclopramida, cloruro de potasio, fosfato de prednisolona sódica, bicarbonato de sodio y sulfato de vincristina.

Hay información conflictiva acerca de la compatibilidad (o habría dependencia de la compatibilidad dependiendo del diluyente o de la concentración) de la citarabina con las siguientes drogas: cefalotina sódica, sulfato de gentamicina, hidrocortisona succinato sódico y succinato sódico de metilprednisolona. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura o diluyente usado; consultar con referencias especializadas o a farmacéuticos hospitalarios para obtener mayor información.

La citarabina es incompatible con las siguientes soluciones o drogas: carbenicilina disódica, fluorouracilo, insulina regular, nafcilina sódica, oxacilina sódica y penicilina G sódica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO. Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Citarabina (polvo para inyección): frascos con 100 mg, 500 mg, 1g y 2 g; genéricos; (Rx).

Citarabina (inyección): 10 mg/ml (liposomal), libre de conservantes, en frascos con 5 ml; *DepoCyt*® (Enzon); (Rx).

Citarabina (inyección): 20 mg/ml en frascos de 5 ml monodosis o multidosis libres de conservantes con 50 ml; *Tarabine®PFS* (Adria); Cytarabine (Mayne); (Rx).

CITRATO, SALES DE CITRATO DE POTASIO CITRATO DE SODIO Y ÁCIDO CÍTRICO

Nutrived®, Urocit-K®

ALCALINIZANTES URINARIOS

Consideraciones al recetar

- Precursor del bicarbonato administrado por vía oral, usado para la alcalinización urinaria y el tratamiento de la acidosis metabólica crónica; puede ser útil para prevenir la formación de urolitos de oxalato de calcio.
- Muchas contraindicaciones para el tratamiento, incluyendo insuficiencia cardíaca, grave deterioro de la función renal, infección urinaria asociada con cálculos de calcio o estruvita.
- Contraindicaciones sólo para el citrato de potasio: hiperpotasemia, enfermedad ulcerativa; las tabletas en pacientes con demora en el vaciado gástrico, compresión esofágica u obstrucción intestinal.
- Los efectos adversos más prevalentes son los relacionados con el tracto gastrointestinal pero pueden ser posibles también la hiperpotasemia, la retención de líquido y la alcalosis metabólica.
- ▶ Es obligatorio sostener un adecuado control de laboratorio.

Usos/Indicaciones

Las sales de citrato sirven como fuente de bicarbonato; tienen un sabor más placentero que las preparaciones de bicarbonato, haciéndolas más palatables. Son usados como alcalinizantes urinarios y para el manejo de la acidosis metabólica crónica con cuadros tales como acidosis tubular renal o insuficiencia renal crónica. El citrato de potasio (*Uracit-K*®) ha sido usado sólo para la prevención de la formación de cálculos urinarios de oxalato de calcio. El citrato puede formar un complejo con el calcio disminuyendo, de esa forma, la concentración urinaria de oxalato de calcio. Los efectos alcalinizantes urinarios del citrato también aumentan la solubilidad del oxalato de calcio.

Farmacología/Acciones

Las sales de citrato son oxidadas en el cuerpo a bicarbonato actuando así como un agente alcalinizante. El ácido cítrico de productos con múltiples componentes es convertido sólo a dióxido de carbono y agua y tiene un efecto temporario sobre el estado ácidobase del cuerpo.

Farmacocinética

La absorción y la oxidación son casi completas después de la administración oral; menos del 5% de la dosis es excretada sin cambios.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las contraindicaciones para los productos que contienen citrato de sodio y/o citrato de potasio son toxicidad con aluminio, insuficiencia cardíaca, grave deterioro de la función renal (con azotemia u oliguria), infección urinaria asociada con cálculos de calcio o estruvita. Otras contraindicaciones para el citrato de potasio solo incluyen hiperpotasemia (o cuadros que predispongan a ella tales como insuficiencia adrenal, deshidratación aguda, insuficiencia renal y diabetes mellitus no controlada) o úlcera péptica (en particular con las tabletas). Las tabletas de citrato de potasio están contraindicadas en pacientes con demora en el vaciamiento gástrico, compresión esofágica u obstrucción/estrechamiento intestinal. Estos productos deben ser utilizados con cautela (riesgo vs beneficio) en casos graves de acidosis tubular o síndromes diarreicos crónicos, ya que pueden ser inefectivos. El citrato de sodio debe ser usado con prudencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

En las dosis que no provocan hipernatremia, hiperpotasemia ni alcalosis metabólica, estos productos no causan peligro fetal.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos observados con el uso de estos agentes son de naturaleza gastrointestinal; sin embargo, la mayoría de los perros que están recibiendo estos productos los toleran bien. Los que poseen citrato de potasio tienen la posibilidad de causar hiperpotasemia, en especial en los pacientes susceptibles. El citrato de sodio puede producir una mayor retención de líquido en pacientes con enfermedades cardíacas. Rara vez ocurre una alcalosis metabólica.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se dispone de datos específicos sobre la seguridad del uso de citratos durante el amamantamiento, pero no se han registrado efectos adversos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación y la toxicidad aguda caen, en general, en cuatro categorías: alteraciones y desarrollo de úlceras gastrointestinales, alcalosis metabólica, hipernatremia (citrato de sodio) o hiperpotasemia (citrato de potasio). Cuando ocurre una sobredosificación y hay razonables expectativas de poder prevenir la absorción (en especial ante el uso de tabletas), se deberán emplear los protocolos estándares de vaciamiento intestinal si éstos no están contraindicados. De otra forma, tratar los efectos gastrointestinales, si es necesario, mediante la administración de líquidos IV u otros cuidados de soporte. Si es necesario habrá que tratar la hiperpotasemia, la hipernatremia y la alcalosis metabólica. Se sugiere consultar un centro de control de intoxicación animal, un libro de medicina interna u otras referencias para información adicional en relación con modalidades terapéuticas específicas para estos cuadros.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo citratos, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFETAMINAS, SEUDOEFEDRINA Y EFEDRINA. La orina alcalinizada puede disminuir la excreción.
- ANTIÁCIDOS. Los citratos alcalinizantes usados con antiácidos (en particular aquellos que contienen bicarbonato o sales de aluminio) pueden causar alcalosis sistémica y la toxicidad con aluminio (sólo con los antiácidos que contienen el metal), en particular en pacientes con insuficiencia renal. El citrato de sodio combinado con el bicarbonato de sodio pueden causar hipernatremia y el desarrollo de cálculos de calcio en pacientes con cálculos de ácido úrico preexistentes.
- ASPIRINA. La orina alcalinizada puede aumentar la excreción de los salicilatos.
- FLUOROQUINOLONAS. La solubilidad de la ciprofloxacina y la enrofloxacina está disminuida en los ambientes alcalinos. Los pacientes con orinas alcalinas deben ser controlados en busca de signos de cristaluria.
- LITIO. La orina alcalinizada puede disminuir su excreción.
- METENAMINA. El uso concurrente con metenamina no se recomienda, ya que se requiere una orina ácida para su uso eficaz.
- QUINIDINA. La orina alcalinizada puede disminuir la excreción.
- TETRACICLINAS. La orina alcalinizada puede reducir la excreción

Con los productos con citrato de potasio, los siguientes agentes pueden conducir a un aumento de los niveles séricos de potasio (incluyendo hiperpotasemia grave), en particular en pacientes con insuficiencia renal:

- INHIBIDORES DE LA ECA (enalapril, lisinopril)
- CICLOSPORINA
- DIGOXINA
- HEPARINA
- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES
- **DROGAS/ALIMENTOS QUE CONTIENEN POTASIO**
- **ESPIRONOLACTONA, TRIAMTERENO**

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante para inhibir la formación de cristales de oxalato de calcio en perros con hipocitraturia:

- a) Citrato de potasio: 40-75 mg/kg/12 horas oral; evitar una excesiva alcalinización urinaria ya que se pueden formar cálculos urinarios de fosfato de calcio (Grauer, 2003).
- b) Citrato de potasio: en un primer momento, 50 mg/kg/12 horas oral; controlar el pH de la orina; el objetivo es lograr valores de 7-7,5 (Bartges , 2000).
- c) Para ayudar a disminuir la posibilidad de la formación de cálculos de oxalato de calcio usando Nutrived® Potassium-Citrate Granules: 1 cucharada mezclada o espolvoreada sobre la comida por cada 5 kg de peso por día (información en el prospecto; Nutrived® Potassium Citrate Granules for Dogs & Cats Vedco).
- d) Si la cristaluria de oxalato de calcio es persistente o se desarrollan cálculos de oxalato de calcio y se ha implementado un tratamiento mediante dieta e hidroclorotiacida (2 mg/kg/12 horas oral), administrar el citrato de potasio a efecto, para alcanzar un pH urinario de 6,5-7 usando una dosis inicial de 50-75 mg/kg/12 horas oral. Si el pH urinario ya está por encima de 7-7,5, no usar citrato de potasio. Controlar mensualmente los niveles séricos de potasio y reducir la dosis si se produce hiperpotasemia (Adams y Syme, 2005).

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia renal crónica como un suplemento de potasio y agente alcalinizante:

a) Citrato de potasio: en un primer momento dar 75 mg/kg/12 horas oral (Bartges, 2002a).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante a los efectos de inhibir la formación de oxalato de calcio:

- a) Citrato de potasio: comenzar con 50-100 mg/kg/12 horas oral. El objetivo es alcanzar un pH urinario de 7,5 aproximadamente (Bartges, 2002).
- b) Para ayudar a disminuir la posibilidad de formación de cálculos de oxalato de calcio usando *Nutrived® Potassium Citrate Granules*: 1 cucharada mezclada o espolvoreada sobre la comida por día (información en el prospecto: *Nutrived® Potassium Citrate Granules for Dogs & Cats* Vedco).
- c) La dosis recomendada es 100-150 mg/kg/día oral, pero no está claro si esta dosis realmente aumentará el citrato urinario en gatos (Westropp, Buffington y col., 2005).

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia renal crónica como un suplemento de potasio y agente alcalinizante:

- a) Citrato de potasio: comenzar con 75 mg/kg/12 horas oral (Bartges, 2002a).
- b) Si el gato presenta una acidemia significativa: 2,5 mEq totales de potasio o 15-30 mg/kg/12 horas de citrato de potasio oral (Wolf, 2006b).
- c) Cuando los gatos con insuficiencia renal crónica están hipopotasémicos: 2-4 mEq totales de potasio por día como citrato o gluconato de potasio (DiBartola y Chew, 2006a).

Controles

Dependiendo del estado del paciente, el producto elegido y la razón de su uso:

- Niveles séricos de potasio, sodio, bicarbonato, cloruro.
- Estado ácido/base.
- pH urinario, análisis de orina.
- Creatinina sérica, hemograma completo, en particular ante insuficiencia renal crónica.

Ouímica/Sinónimos

Generalmente utilizados como agentes alcalinizantes, el ácido cítrico y las sales de citrato están disponibles en varias formulaciones comerciales. El ácido cítrico se presenta como cristales translúcidos incoloros, inodoros o casi inodoros, con un fuerte gusto ácido. Es muy soluble en agua. El citrato de potasio viene como cristales transparentes e inodoros o como un polvo granuloso blanco con un gusto salino "frío". Es libremente soluble en agua; 108 mg de citrato de potasio contienen aproximadamente 1 mEq de potasio. El citrato de sodio se presenta como cristales incoloros o como polvo granuloso blanco; la forma anhidra es libremente soluble en agua.

El citrato de potasio también puede ser conocido como ácido cítrico tripotásico monohidratado. El citrato de sodio y el ácido cítrico en solución también se conocen como solución de Shohl.

Almacenamiento/Estabilidad

Las soluciones y las tabletas de citrato de potasio deben ser guardadas en recipientes bien cerrados y a temperatura ambiente, a menos que el fabricante dé instrucciones diferentes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Citrato de potasio y ácidos grasos (en gránulos): cada 5 g (1 cucharada) hay 300 mg de citrato de potasio (aproximadamente 2,8 mEq de potasio) y 423 mg de ácidos grasos totales; también contiene varios aminoácidos (cantidades no registradas en el prospecto; *Nutrived® Potassium Citrate Granules for Dogs & Cats* (Vedco); (venta libre).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Potasio, citrato de (tabletas): 5 mEq (540 mg), 10 mEq (1080 mg); Urocit-K®, (Mission); (Rx).

Combinaciones de citrato de potasio/citrato de sodio

Tabletas: 50 mg de citrato de potasio y 950 mg de citrato de sodio. *Citrolith*® (Beach Pharm); (Rx).

Jarabe: 550 mg de citrato de potasio, 500 mg de citrato de sodio y 334 mg de ácido cítrico en 5 ml (1 mEq de K, 1 mEq de Na por ml, equivalente a 2 mEq de bicarbonato); 120 y 480 ml, *Polycitra*® (Willen); (Rx).

Solución: 550 mg de citrato de K, 500 mg de citrato de sodio, 334 mg de ácido cítrico/5 ml (1 mEq de K, 1 mEq de Na por ml; equivalente a 2 mEq de bicarbonato) en 120 y 480 ml. *Polycitra-LC*® (Willen); (Rx).

1100 mg de citrato de potasio, 334 mg de ácido cítrico/5 ml (2 mEq de K/ml; equivalente a 2 mEq de bicarbonato) en 120 y 480 ml, *Polycitra-K*® (Willen); (Rx).

Cristales para reconstitución: 3300 mg de citrato de K, 1002 mg de ácido cítrico por UD (equivalente a 30 mEq de bicarbonato) en un paquete monodosis. *Polycitra-K*® (Willen); (Rx).

Combinaciones de ácido cítrico/citrato de sodio:

Soluciones: citrato de sodio dihidratado 490 mg de citrato de sodio y 640 mg de ácido cítrico/5 ml (1 mEq de sodio equivalente a 1 mEq de bicarbonato/ml) en 500 ml y UD de 15 y 30 ml, Oracit® (Carolina Medical); (Rx).

Citrato de sodio dihidratado 500 mg de citrato de sodio y 334 mg de ácido cítrico/5 ml (1 mEq de sodio equivalente a 1 mEq de bicarbonato/ml) en 120 y 473 ml y UD de 15 y 30 ml; *Bicitra*®; (Alza Corp); (Rx).

Soluciones con citrato de potasio/citrato de sodio/ácido cítrico

550 mg de citrato de potasio monohidratado, 500 mg de citrato de sodio dihidratado, 334 mg de ácido cítrico monohidratado/5 ml

(1 mEq de potasio y 1 mEq de Na por ml equivalente a 2 mEq de bicarbonato, en botellas con 180 ml; *Cytra-LC*® (Cypress); (Rx). 1100 mg de citrato de potasio monohidratado y 334 mg de ácido cítrico monohidratado/5 ml (2 mEq de potasio por ml equivalente a 2 mEq de bicarbonato) en 473 ml; *Cytra-K*® (Cypress); (Rx). 20 mEq de potasio, 30 mEq de citrato (20 g de dextrosa, 5 g de fructosa, 35 mEq de cloruro, 45 mEq de sodio)/L en 1 litro; *Natutalyte*® *Oral Electrolyte Solution* (Unico); (venta libre).

CLARITROMICINA

Biaxin®

ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico macrólido que puede ser útil para el tratamiento de infecciones por micobacterias atípicas o para el tratamiento de infecciones por Helicobacter spp en perros, gatos y hurones; y por Rhodococcus equi en potrillos.
- ▶ Parece ser bien tolerado por los animales domésticos pero la experiencia clínica es limitada.
- Muchas posibles interacciones medicamentosas.
- ▶ El costo puede ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

En la medicina de los pequeños animales, la claritromicina es principalmente de interés para el tratamiento de las infecciones por micobacterias atípicas o por *Helicobacter* spp en gatos y hurones. En la medicina equina, la claritromicina puede ser útil en el tratamiento de las infeciones por *Rhodococcus equi* en potrillos.

Farmacología/Acciones

La claritromicina, al igual que otros macrólidos, atraviesa la pared bacteriana y se une a la subunidad ribosomal 50S, inhibiendo la síntesis proteica. Por lo general, la droga es bacteriostática pero puede ser bactericida en altas concentraciones contra microorganismos muy susceptibles.

El espectro de acción de la claritromicina es similar al de la eritromicina pero también actúa contra una variedad de bacterias que no son tratadas con facilidad con otros antibióticos (por ej., micobacterias atípicas). La actividad contra los cocos aeróbicos grampositivos es similar a la de la eritromicina pero se requieren concentraciones más bajas para que sea efectiva contra los microorganismos susceptibles. La droga no suele ser efectiva contra estafilococos resistentes a la oxacilina o estafilococos coagulasa negativa. También tiene actividad contra Rhodococcus equi. La actividad contra las bacterias aeróbicas gramnegativas incluye Haemophilus influenzae, Pasteurella multocida, Legionella pneumophilia, Bordetella pertussis y Campylobacter spp. La claritromicina tiene actividad inhibitoria contra varias micobacterias atípicas, incluyendo las del complejo M. avium y M. leprae. La claritromicina tiene buena actividad contra Mycoplasma pneumoniae y Ureaplasma urealyticum. Otros microorganismos sobre los que la claritromicina tiene actividad terapéutica incluyen: Nocardia spp, Toxoplasma gondii, Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi y Cryptosporidium parvum.

Farmacocinética .

En los caballos (potrillos), la droga parece ser bien absorbida después de la administración intragástrica, alcanzando la concentración sérica máxima 1,5 horas después de la dosificación. La vida media de eliminación es de alrededor de 4,8 horas.

En los perros, la biodisponibilidad de la claritromicina varía entre el 60-83%, obteniéndose los valores más altos cuando se administra con el animal en avunas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En las personas, la claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a esta droga y a otros macrólidos (por ej., eritromicina, azitromicina).

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos para la claritromicina en los animales domésticos no ha sido bien descrito. Con una experiencia clínica limitada, parece ser bien tolerada en perros, gatos, hurones y potrillos. Como con cualquier antibiótico administrado por vía oral, es posible la presentación de alteraciones gastrointestinales. El desarrollo de eritema generalizado o en el pabellón auricular puede estar asociado con esta droga cuando es administrada en gatos.

Los efectos adversos en las personas incluyen disturbios gastrointestinales (principalmente náuseas, vómitos, dolor abdominal, gusto anormal, diarrea) que, cuando se la compara con la eritromicina, son más leves y ocurren con menos frecuencia. Aproximadamente el 4% de las personas tratadas desarrollan una elevación transitoria y leve del nitrógeno ureico sanguíneo. Rara vez se evidencia una prolongación del intervalo OT, hepatotoxicidad, trombocitopenia o reacciones de hipersensibilidad. Se ha documentado el desarrollo de una colitis seudomembranosa secundaria a Clostridium difficile después del uso de este antibiótico.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero; no hay información adecuada en personas o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Estudios teratogénicos en ratas y conejos no pudieron documentar ningún efecto, pero a altas dosis (produciendo niveles plasmáticos de hasta 2-17 veces los alcanzados en las personas con la dosis máxima recomendada) en ratas, conejos y monos gestantes se observaron algunos efectos (paladar hendido, anormalidades cardiovasculares, retardo del desarrollo fetal).

La claritromicina es excretada en la leche de los animales en lactación y los niveles pueden ser más altos en la leche que en el plasma de la madre, pero es poco probable que ésto tenga importancia clínica.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Por lo general, la sobredosis de la claritromicina no es importante, observándose sólo efectos gastrointestinales. Los pacientes que ingieren grandes sobredosis pueden recibir carbón activado/catárticos para extraer la droga que no ha sido absorbida. La diuresis forzada, la diálisis peritoneal o la hemodialisis no parecen ser efectivas para la extracción de la droga del cuerpo.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo claritromicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CISAPRIDA. La claritromicina puede inhibir el metabolismo de la cisaprida y el fabricante menciona que el uso de estas drogas en conjunto (en las personas) está contraindicado.
- FLUCONAZOL. Puede aumentar los niveles de la claritromicina.
- DIGOXINA. La claritromicina puede aumentar los niveles séricos de la digoxina.
- OMEPRAZOL. La claritromicina y el omeprazol pueden aumentar sus niveles plasmáticos.
- WARFARINA. La claritromicina puede potenciar los efectos de los anticoagulantes administrados por vía oral.
- ZIDOVUDINA. La claritromicina puede disminuir la concentración sérica de la zidovudina.

La claritromicina, al igual que la eritromicina, puede inhibir el metabolismo de otras drogas que usan la subfamilia CYP3A del sistema enzimático citocromo P450. Dependiendo del índice terapéutico del fármaco involucrado, se puede requerir el control terapéutico de la droga y/o la reducción de las dosis si serán dadas en forma concurrente. Estas drogas incluyen:

- ALFENTANILO
- BROMOCRIPTINA
- **BUSPIRONA**
- **CARBAMACEPINA**
- DISOPIRAMIDA (también hay riesgo de aumento del intervalo QT)
- **METILPREDNISOLONA**
- MIDAZOLAM, ALPRAZOLAM, TRIAZOLAM
- **QUINIDINA** (también hay riesgo de aumento del intervalo QT)
- **RIFABUTINA**
- TACROLIMUS (sistémico)
- TEOFILINA

Consideraciones de laboratorio

 No se han observado interacciones de laboratorio relacionadas con la claritromicina.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de casos graves o refractarios del síndrome granuloma leproide canino:

a) Usando una combinación de claritromicina (15-25 mg/kg dividido en 2 o 3 tomas diarias) y rifampina (10-15 mg/kg oral, 1 vez por día). Por lo general, el tratamiento debe continuar durante 4-8 semanas, hasta que las lesiones hayan disminuido sustancialmente de tamaño e, idealmente, que se hayan resuelto por completo (Malik, Martin y col., 2001).

Para infecciones susceptibles:

- a) 2,5-10 mg/kg oral 2 veces por día (Boothe, 1999).
- b) 5-10 mg/kg/12 horas oral (Greene y Watson, 1998).

■ FELINOS

Para el tratamiento de la lepra felina:

a) Usando un esquema con dos o tres de las siguientes drogas: claritromicina: 62,5 mg/gato/12 horas; clofacimina: 25-50 mg 1 vez por día o 50 mg día por medio; rifampina: 10-15 mg/kg 1 vez por día (Malik, Hughes y col., 2002).

Para el tratamiento de infecciones por Nocardia (N. nova):

a) Terapia combinada con: amoxicilina (20 mg/kg oral, 2 veces por día) con claritromicina (62,5-125 mg/gato totales oral, 2 veces por día) y/o doxiciclina (5 mg/kg o más, oral, 2 veces por día) (Malik, 2006a).

Para el tratamiento de infecciones por H. pylori:

a) Terapia combinada con: claritromicina (7,5 mg/kg oral, 2 veces por día), metronidazol (10-15 mg/kg oral, 2 veces por día) y amoxicilina (20 mg/kg oral, 2 veces por día) durante 14 días (Simpson, 2003b).

Para el tratamiento de infecciones por *M. tuberculosis* variedad *bovis*:

a) Usando tres drogas: claritromicina (5-10 mg/kg/12 horas oral), rifampina (10-20 mg/kg oral, 1 vez por día) y enroflo-xacina (5-10 mg/kg/12-24 horas oral). El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 2 meses. Mantener por otros 4 meses (usando las mismas dosis de enrofloxacina con claritromicina o rifampina con enrofloxacina) (Greene y Gunn-Moore, 1998).

Para infecciones susceptibles:

a) 7,5 mg/kg/12 horas oral (Greene y Watson, 1998).

HURONES:

Para el tratamiento de infecciones por Helicobacter mustelae:

- a) Claritromicina (12,5 mg/kg/8 horas oral) con ranitidinacitrato de bismuto (nota: no está disponible en la actualidad en los EE. UU.) a 24 mg/kg/8 horas oral. Puede persistir una gastritis antral leve a moderada aun cuando *H. mustelae* sea erradicado (Marini, Fox y col., 1999).
- b) 12,5-50 mg/kg/8-24 horas con omeprazol a 0,7 mg/kg oral 1 vez por día (cada 24 horas) (Fisher, 2005).

EQUINOS:

Para el tratamiento de la infección por Rhodococcus equi en potrillos:

- a) 7,5 mg/kg/12 horas oral (Jacks, Giguere y col., 2002; Chaffin, 2006b).
- b) 7,5 mg/kg/12 horas oral en combinación con rifampina a 5 mg/kg/12 horas oral o 10 mg/kg/24 horas oral (Giguere, 2003b).

Controles

- Eficacia antibacteriana.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Si se utiliza la suspensión oral, no refrigerar; mantenerla a temperatura ambiente y descartarla después de haber transcurrido 14 días desde la reconstitución.
- Esta droga puede ser administrada sin considerar el momento de las comidas.
- La claritromicina puede interactuar con muchas drogas; no dar ninguna de ellas al animal sin conocimiento del veterinario.

Química/Sinónimos

La claritromicina es un antibiótico macrólido semisintético relacionado con la eritromicina. Difiere de ésta por la metilación en posición 6 del anillo lactona. La claritromicina se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es casi insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y soluble en acetona. Es ligeramente soluble en un neutralizador de fosfato con pH 2-5.

La claritromicina puede también ser conocida como: 6-O-metileritromicina, TE-031, A-56268, Adel®, Biaxin®, Biclar®, Bremon®, Clamicin®, Clamycin®, Claribid®, Clarimac®, Clarimax®, Claritab®, Cyllind®, Gervaken®, Heliclar®, Helicodid®, Karin®,

Klacid®, Klaciped®, Klaricid®, Klaridex®, Kofron®, Lagur®, Mabicrol®, Macladin®, Maclar®, Mavid®, Monaxin®, Monocid®, Naxy®, Veclam® y Zeclar®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas convencionales con 250 mg deben ser protegidas de la luz y guardadas en recipientes bien cerrados a 15-30 °C. Las tabletas convencionales o aquellas con liberación extendida con 500 mg deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados a temperatura ambiente controlada (20-25 °C). Los gránulos para reconstitución para suspensión oral deben ser almacenados en recipientes bien cerrados a 15-30 °C. Una vez reconstituido, el producto debe ser guardado a temperatura ambiente (no en la heladera) y cualquier remanente que no se haya usado después de 14 días debe ser descartado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTO APROBADO PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTO APROBADO EN MEDICINA HUMANA:

Claritromicina: tabletas con cobertura con 250 y 500 mg; tabletas de liberación extendida con 500 y 1000 mg; Clarithromycin (Teva; Ranbaxy); *Biaxin*® & *Biaxin*® XL (Abbott); genérico; (Rx).

Claritromicina, gránulos para suspensión oral: 25 mg/ml, 50 mg/ml en frascos para reconstituir de 50 y 100 ml; *Biaxin*® (Abbott); genéricos; (Rx).

Se comercializa un producto combinado que contiene lansoprazol, amoxicilina y claritromicina, para la infección por *H. pylori; Prevpak*® (TAP); (Rx).

Clavulanato/Amoxicilina - Véase Amoxicilina/Clavulanato

Clavulanato/Ticarcilina - Véase Ticarcilina/Clavulanato

CLEMASTINA, FUMARATO DE

Tavist®

ANTIHISTAMÍNICO

Consideraciones al recetar

- Antihistamínico de uso oral con mayor efecto anticolinérgico pero menos actividad sedante.
- Mal perfil farmacocinético para la administración oral en perros o caballos.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad.
- Cautela: en pacientes con hipertrofia prostática, obstrucción en el cuello de la vejiga, insuficiencia cardíaca grave, glaucoma de ángulo cerrado u obstrucción piloroduodenal.
- ▶ Los efectos adversos más probables incluyen: en perros = sedación, hiperactividad paradójica y efectos anticolinérgicos (desecación de las membranas mucosas, etc.); en gatos = diarrea.

Usos/Indicaciones

La clemastina puede ser usada para el alivio sintomático de cuadros alérgicos relacionados con los receptores histamínicos tipo 1.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros antihistamínicos H_1 , la clemastina actúa compitiendo con la histamina por los receptores H_1 presentes sobre las células efectoras. No boquean la liberación de histamina sino que antagonizan sus efectos. La clemastina tiene una mayor actividad anticolinérgica pero es menos sedante que el promedio.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad oral es muy baja (3%). La clemastina tiene un alto volumen de distribución (13,4 L/kg; el 98% de la droga está unida a las proteínas) y de depuración (2,1 L/hora/kg). Después de la administración IV, la vida media de eliminación es de unas 4 horas e inhibe por completo la formación de ronchas durante 7 horas. La administración oral de 0,5 mg/kg sólo produjo una inhibición menor de la formación de ronchas. Los autores del estudio (Hansson, Bergvall y col., 2004) concluyeron que es probable que la mayoría de los regímenes orales expresados en la bibliografía conduzcan a una exposición sistémica demasiado baja de la droga como para permitir un tratamiento efectivo.

En los caballos, la clemastina tiene una mala biodisponibilidad oral (3-4%), un volumen de distribución en estado estable de 3,8 L/kg, una depuración de 0,79 L/hora/kg y una vida media terminal de 5,4 horas, aproximadamente. Los autores concluyeron que la droga no es apropiada para la administración oral en esta especie y debe ser dosificada al menos 3-4 veces por día por vía IV para mantener la concentración plasmática terapéutica (Torneke, Ingvast-Larsson y col., 2003).

En las personas, este producto tiene una biodisponibilidad variable (20-70%); su distribución no está bien caracterizada pero se distribuye en la leche. El destino metabólico no ha sido claramente determinado pero parece ser una droga muy metabolizada y los metabolitos resultantes son eliminados por orina. En las personas, su duración de acción es de 12 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La clemastina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga. Se la debe usar con cuidado en aquellos con hipertrofia prostática, obstrucción del cuello de la vejiga, insuficiencia cardíaca grave, glaucoma de ángulo cerrado u obstrucción piloroduodenal.

Efectos adversos

Los efectos adversos más probables observados en los perros que están recibiendo clemastina son sedación, hiperactividad paradojica y efectos anticolinérgicos (desecación de las mucosas, etc.). En los gatos, la diarrea ha sido lo observado con mayor frecuencia; en un gato se informó el desarrollo de una reacción medicamentosa fija mientras recibía este medicamento.

Seguridad en reproducción y lactancia

La clemastina ha sido probada en animales de laboratorio preñados en dosis de hasta 312 veces la aprobada sin evidencia de peligro para los fetos. Sin embargo, debido a que la seguridad no ha sido establecida en otras especies, su uso durante la preñez debe enfrentarse con los riesgos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

La clemastina ingresa a la leche materna y podría causar efectos adversos en las crías. Usar con cuidado, en especial con recién nacidos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay un antídoto específico. La sobredosificación significativa debe ser manejada usando los protocolos estándares de vaciamiento intestinal, cuando es apropiado, e iniciar el tratamiento de soporte cuando se requiere. Los efectos adversos vistos con la sobredosis son una extensión de las reacciones colaterales de la droga; principalmente depresión del SNC (aunque también puede verse la estimulación central), efectos anticolinérgicos (grave desecación de las membranas mucosas, taquicardia, retención urinaria, hipertermia, etc.) y, posiblemente, hipotensión. La fisostigmina puede ser considerada para el tratamiento de los efectos anticolinérgicos importantes sobre el SNC y se puede emplear diazepam para el control de las convulsiones, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clemastina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- **DEPRESORES DEL SNC.** Puede observarse una depresión aditiva del SNC si se combina clemastina con otro depresor, como barbitúricos, tranquilizantes, etc.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo furazolidona, amitraz y, posiblemente, selegilina). Pueden intensificar los efectos anticolinérgicos de la clemastina.

Consideraciones de laboratorio

Debido a que los antihistamínicos pueden disminuir la presentación de ronchas y rubor ante las **pruebas cutáneas con alergenos**, deben ser suspendidos 3-7 días (dependiendo del antihistamínico usado y las referencias) antes de efectuar las pruebas intradérmicas.

Posologías

CANINOS:

Nota: información publicada (Hansson, Bergvall y col., 2004) sobre la farmacocinética de la clemastina en perros puso en duda la eficacia previamente documentada sobre la dosis para esta droga pero algunos dermatólogos veterinarios aún recomiendan su uso. La dosis usual publicada es, aproximadamente, 0,05-0,1 mg/kg oral cada 12 horas; sin embargo, la biodisponibilidad oral (véase Farmacocinética) en los perros es inferior al 5% vs aproximadamente el 20-70% en las personas, y una dosis oral de 0,5 mg/kg (10 veces superior a la mayoría de las dosis publicadas) en perros sólo inhibió la formación de ronchas inducidas por la histamina en un grado leve mientras que la administración IV la inhibió durante 7 días. Se deben realizar más estudios sobre dosis antes de que se pueda recomendar esta droga para uso terapéutico en caninos.

FELINOS:

Como antihistamínico:

- a) 0,68 mg/gato, oral, 2 veces por día (Miller, 2005a).
- b) 0,34-0,68 mg/gato/12 horas oral (Messinger, 2000).
- c) Para la atopía: 0,15 mg/kg/12 horas oral. La eficacia se puede aumentar al combinarla con ácidos grasos omega-3 (Campbell, 1999).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos, si los hay.

Información al cliente

Los clientes deben comprender que los antihistamínicos pueden ser útiles para el alivio sintomático de los signos alérgicos pero no son la cura de la enfermedad subyacente.

Ouímico/Sinónimos

También conocida como fumarato de meclastina o fumarato de mecloprodina, el fumarato de clemastina es un antihistamínico derivado de la etanolamina. Se presenta como polvo cristalino inodoro casi amarillento. Es poco soluble en agua y muy poco soluble en alcohol.

Tavist-D® contiene fumarato de clemastina en una capa externa de liberación inmediata y clorhidrato de fenilpropanolamina en una matriz interna de liberación sostenida.

El fumarato de clemastina también es conocido por los siguientes sinónimos y nombres comerciales internacionalmente registrados: clemastini fumaras, HS-592, fumarato de meclastina, fumarato de mecloprodina, Agasten®, Aller-Eze®, Antihist-1®, Clamist®, Contact 12 Hour Allergy®, Dayhist-1®, Tavegil®, Tavegyl® o Tavist®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas y las soluciones para uso oral deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados, resistentes al paso de la luz y mantenidos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clemastina, fumarato de (tabletas): 1,34 mg (equivalente a 1 mg de clemastina), 2,68 mg (equivalente a 2 mg de clemastina); *Dayhist-1*® (Major); *Tavist*® *Allergy* (Novartis Consumer Health); genéricos; (Rx y venta libre).

Clemastina (jarabe): 0,67 mg/5 ml (equivalente a 0,5 mg/5 ml de clemastina) en 120 ml; genéricos; (Rx).

CLENBUTEROL, CLORHIDRATO DE

Ventipulmin®

Consideraciones al recetar

- Agonista beta₂-adrenérgico usado en caballos como broncodilatador para el manejo de la obstrucción de las vías aéreas.
- Prohibido en animales destinados a consumo humano.
- En la preñez, antagoniza los efectos del dinoprost (prostaglandina F_{2α}) y de la oxitocina, y puede disminuir la contractilidad normal del útero.
- ▶ Puede causar taquicardia, temblores musculares, sudoración, inquietud y urticaria.

Usos/Indicaciones

El clenbuterol está aprobado para ser usado en caballos como broncodilatador en el manejo de la obstrucción de las vías respiratorias, como en la obstrucción recurrente de las vías aéreas (antiguamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Ha sido empleado como agente marcador en animales productores de alimento pero su uso para este propósito está prohibido en los Estados Unidos ya que se ha documentado la transmisión de toxicidad en las personas.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros agonistas beta $_2$, se cree que el clenbuterol actúa por estimulación de la producción del AMP cíclico por medio de la activación de la adenil ciclasa. Por definición, los agonistas beta $_2$ tienen una mayor actividad sobre la relajación del músculo liso (bronquial, vascular y uterino) vs sus efectos cardíacos (beta $_1$). El clenbuterol parece tener un modo de acción secundario en los caballos ya que puede inhibir la liberación de citocinas proinflamatorias desde los macrófagos (como interleucinas 1- β y el factor de necrosis tumoral- α y aumentar el batido ciliar para favorecer la depuración de moco.

Farmacocinética

Después de la administración oral en los caballos, los niveles plasmáticos máximos del clenbuterol se obtienen a las 2 horas posteriores a la administración y la vida media promedio es de unas 10-13 horas. El fabricante menciona que la duración del efecto varía de 6-8 horas. Después de múltiples dosis orales, el volumen de distribución de la droga es 1,6 L/kg, aproximadamente, y la depuración de 94 ml/kg/hora. Las concentraciones urinarias de clenbuterol equivalen casi 100 veces a aquellas encontradas en plasma y pueden persistir en niveles cuantificables durante 288 horas (12 días) en la orina después de la última dosis oral (Soma, Uboh y col., 2004).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La droga está contraindicada en los animales destinados a la producción alimenticia. El prospecto menciona que no se la debe usar en los caballos que están bajo sospecha de tener alteraciones cardiovasculares, ya que puede ocurrir taquicardia.

Efectos adversos

Es posible observar temblores musculares, sudoración, inquietud, urticaria y taquicardia, en particular durante el inicio del tratamiento. Se han notado elevaciones de la creatina cinasa en algunos caballos y, rara vez, puede ocurrir ataxia. El clenbuterol induce aborto.

Esta droga ha sido captada en algunos círculos de personas como alternativa a los anabólicos esteroides para favorecer el desarrollo muscular y la reducción de la grasa corporal; sin embargo, su uso seguro para este fin es un gran interrogante. Se debe estar alerta para percibir a quienes quieren conseguir ilegalmente clenbuterol para este propósito.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad del clenbuterol en los padrillos y las yeguas reproductores no se ha establecido. No debe ser usado en yeguas preñadas cercanas al término de la gestación, ya que antagoniza los efectos del dinoprost (prostaglandina $F_{2\alpha}$) y de la oxitocina, y puede disminuir las contracciones uterinas normales.

Sobredosificaciçon/Toxicidad aguda

Se han registrado algunos informes de casos de sobredosis con clenbuterol en varias especies. En años recientes, se ha utilizado el clenbuterol como un adulterante de la heroína. Dependiendo de la dosis y de la especie, el vaciamiento del intestino puede ser apropiado; de otra forma, se puede considerar el uso de trata-

miento de soporte y la administración parenteral de beta-bloqueantes para controlar la frecuencia y el ritmo cardíacos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clenbuterol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN. El uso de estos anestésicos (por ej., halotano, isoflurano, metoxiflurano) puede predisponer al paciente a las arritmias ventriculares, en particular en casos con enfermedad cardíaca preexistente -usar con cautela.
- BETA-BLOQUEANTES (por ej., propranolo!). Pueden antagonizar los efectos del clenbuterol.
- DIGOXINA. El uso del clenbuterol junto con glucósidos digitálicos puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.
- **DINOPROST.** El clenbuterol puede antagonizar los efectos del dinoprost (prostaglandina $F_{2\alpha}$).
- OXITOCINA. El clenbuterol puede antagonizar los efectos de la oxitocina.
- OTRAS AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS (por ej., terbutalina, albuterol). La administración concomitante con otras aminas simpaticomiméticas puede aumentar los efectos adversos del clenbuterol.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS o INHIBIDORES DE LA MONOA-MINO OXIDASA. Pueden potenciar los efectos vasculares del clenbuterol.

Posologías

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)

Como broncodilatador:

a) En un primer momento, 0,8 μg/kg (0,5 ml del jarabe comercial cada 45 kg de peso), 2 veces al día durante 3 días; si no se percibe mejoría, aumentar a 1,6 μg/kg (1 ml del jarabe comercial por cada 45 kg de peso), 2 veces al día durante 3 días; si no se percibe mejoría, aumentar a 2,4 μg/kg (1,5 ml del jarabe comercial por cada 45 kg de peso) 2 veces por día durante 3 días; si no se percibe mejoría, aumentar a 3,2 μg/kg (2 ml del jarabe comercial por cada 45 kg de peso) 2 veces al día durante 3 días. Si no se percibe mejoría, suspender el tratamiento. La duración recomendada de la terapia es 30 días; una vez transcurrido este lapso, suspender el tratamiento y volver a evaluar el caso. Si los signos reaparecen, reiniciar el tratamiento como ya fue descrito (prospecto del producto; *Ventipulmin*®).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (principalmente la frecuencia cardíaca).

Información al cliente

- Se debe instruir a los clientes sobre los requerimientos de uso restringido de este medicamento y mantenerlo seguro fuera del alcance de los niños o de aquellos que puedan "abusar" de él.
- El uso de esta droga puede estar prohibido por varias asociaciones equinas (de carrera o de exposición).

Química/Sinónimos

El clorhidrato de clenbuterol es un agonista beta₂-adrenérgico cuyo nombre químico es clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-tert-butil aminoetanol.

El clorhidrato de clenbuterol también es conocido como: NAB-365, Aeropulmin®, Broncodil®, Broncoterol®, Bronq-C®, Cesbron®, Clembumar®, Clenasma®, Clenbutol®, Contrasmina®, Contraspasmin®, Monores®, Novegam®, Oxibron®, Oxyflux®, Prontovent®, Spiropent®, Ventilan®, Ventipulmin® o Ventolase®.

Almacenamiento/Estabilidad

El jarabe disponible en el comercio es incoloro y debe ser almacenado a temperatura ambiente (evitar el congelamiento). El fabricante advierte remplazar la tapa de seguridad sobre el frasco cuando el producto no está en uso.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Clenbuterol, clorhidrato de (jarabe oral): 72,5 µg/ml en frascos con 100, 330, 460 ml. *Ventipulmin® Syrup* (Boehringer Ingelheim); *Aeropulmin® Syrup* (Butler, Phoenix); (Rx). Aprobado para su uso en caballos no destinados para consumo humano.

El uso extrarrótulo del clenbuterol en animales destinados para consumo está prohibido por ley federal (en los EE.UU.).

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

CLINDAMICINA, CLORHIDRATO DE CLINDAMICINA PALMITATO, CLORHIDRATO DE CLINDAMICINA, FOSFATO DE

Antirobe®, Cleocin®

ANTIBIÓTICO LINCOSAMIDA

Consideraciones al recetar

- Antibiótico lincosamida de amplio espectro contra muchos anaerobios, cocos aeróbicos grampositivos, Toxoplasma, etc.
- ▶ Contraindicaciones: caballos, roedores, rumiantes, lagomorfos; pacientes con hipersensibilidad a las lincosamidas.
- Cautela: disfunción hepática o renal; considerar la reducción de la dosis si tales disfunciones son graves.
- ► Efectos adversos: gastroenteritis, posibles daños esofágicos si se administra la pastilla en seco, dolor en el sitio de inyección si se da IM.

Usos/Indicaciones

El uso de clindamicina está aprobado en perros y gatos. Las indicaciones en perros incluyen heridas, abscesos y osteomielitis causadas por *Staphylococcus aureus*. Debido a que la clindamicina tiene excelente actividad contra la mayoría de los microorganismos anaeróbicos patógenos, es también muy utilizada en este tipo de infecciones. La clindamicina se emplea para varias infecciones por protozoarios, incluyendo toxoplasmosis. Para más información, dirigirse a Posologías y Farmacología/Acciones.

Farmacología/Acciones

Los antibióticos del tipo lincosamida (lincomicina y clindamicina) comparten mecanismos de acción y tienen espectros de acción similares aunque la lincomicina suele ser menos activa contra los microorganismos susceptibles. Se produce una resistencia cruzada completa entre las dos drogas; entre las lincosamidas y la eritromicina puede haber una resistencia cruzada al menos parcial. Pueden actuar como bacteriostáticos o bactericidas, dependiendo de la concentración de la droga en el sitio de infección y la susceptibilidad del microorganismo. Se cree que las lincosamidas actúan uniéndose a la subunidad ribosomal 50S de las bacterias susceptibles, inhibiendo así la formación de uniones peptídicas.

La mayoría de los cocos grampositivos son susceptibles a las lincosamidas incluyendo estafilococos y estreptococos (Strep. faecalis no lo es). Otros microorganismos que suelen ser susceptibles incluyen: Corynebacterium diphtheriae, Nocardia asteroides, Erysipelothrix, Toxoplasma y Mycoplasma spp. Las bacterias anaeróbicas susceptibles a las lincosamidas son: Clostridium perfringens, C. tetani (no C. difficile), Bacteroides (incluyendo muchas cepas de B. fragilis), Fusobacterium, Peptostreptococcus, Actinomyces y Peptococcus.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad oral es cercana al 73%, mientras que la vida media de eliminación es 2-5 horas después de la administración oral y 10-13 horas después de la SC. El volumen de distribución es 0,9 L/kg, aproximadamente.

En las personas, la droga es absorbida con rapidez a través del intestino, absorbiéndose alrededor del 90% de ella. La presencia de alimento disminuye la velocidad de absorción pero no su extensión. Los niveles séricos máximos son alcanzados a los 45-60 minutos después de la administración oral. La vía IM da su máximo nivel 1-3 horas posinyección.

La clindamicina es distribuida en la mayoría de los tejidos. Niveles terapéuticos son alcanzados en huesos, líquidos sinovial, pleural y peritoneal, bilis, piel y músculo cardíaco. La clindamicina también penetra bien en los abscesos y en los leucocitos. Los niveles en el SNC pueden alcanzar el 40% de los niveles séricos si las meninges están inflamadas. La clindamicina se une a las proteínas plasmáticas en un 93%. Cruza la placenta y puede ingresar en la leche alcanzando iguales concentraciones que en el plasma.

La clindamicina es metabolizada en parte en el hígado, pasando tanto a metabolitos activos como inactivos. Tanto la droga sin cambios como sus metabolitos son excretados por orina, materia fecal y bilis. La vida media puede ser prolongada en los pacientes con grave disfunción renal o hepática.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Aunque ha habido informes de casos sobre la administración parenteral de lincosamidas a caballos, bovinos y ovinos, estos antibióticos están contraindicados para su uso en conejos, hámsteres, chinchillas, cobayos, caballos y rumiantes, debido a que pueden ocurrir graves efectos gastrointestinales, incluida la muerte. La clindamicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a la lincomicina.

Los pacientes con grave enfermedad renal y/o hepática deben recibir la droga con cautela y los fabricantes sugieren controlar los niveles séricos de clindamicina durante un tratamiento con dosis altas; considerar la reducción posológica.

Por lo general, el uso de clindamicina se evita en los neonatos de los pequeños animales.

Efectos adversos

Los efectos adversos posteriores a la administración oral descritos en perros y gatos incluyen gastroenteritis (emesis, heces blandas y, con poca frecuencia, diarrea hemorrágica en perros). Ha habido informes de casos de daño esofágico (esofagitis, estrechamientos) en gatos cuando se administraron formulaciones sólidas sin alimento o agua. En ocasiones, los gatos pueden manifestar hipersalivación o movimientos sonoros con los labios después de la administración oral. La administración IM causa dolor en el sitio de invección.

La colitis seudomembranosa asociada con *C. difficile* ha sido descrita en algunas especies pero parece no ser un riesgo importante cuando la clindamicina se aplica en perros o gatos.

Seguridad en reproducción y lactancia

La clindamicina cruza la placenta y la concentración presente en la sangre del cordón umbilical es equivalente al 46% de la encontrada en el suero materno. El uso seguro durante la preñez no ha sido establecido pero no se ha implicado a ninguno de estos antibióticos con efectos teratogénicos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Debido a que la clindamicina es distribuida en la leche, los cachorros o los gatitos lactantes de madres que están recibiendo clindamicina pueden desarrollar diarrea. Sin embargo, en las personas, la Academia Americana de Pediatría considera a la clindamicina compatible con la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información acerca de la sobredosificación con esta droga. En los perros, la administración oral de hasta 300 mg/kg/día durante un lapso de 1 año no produjo toxicidad. Los perros que recibieron 600 mg/kg/día evidenciaron anorexia, vómitos y pérdida de peso.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clindamicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CICLOSPORINA. La clindamicina puede reducir sus niveles.
- ERITROMICINA. Hay antagonismo in vitro cuando se la usa junto con la clindamicina; se debe evitar su uso concurrente.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES (por ej., pancuronio). La clindamicina posee una actividad bloqueante neuromuscular intrínseca y debe ser usada con cuidado con otros bloqueantes neuromusculares.

Consideraciones de laboratorio

■ Puede ocurrir un leve aumento en los valores indicadores de función hepática (AST, ALT, fosfatasa alcalina). Aparentemente, no hay importancia clínica asociada con estos aumentos.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones bacterianas susceptibles:

- a) Para heridas infectadas, abscesos e infecciones dentales: 5,5-33 mg/kg/12 horas oral; para la osteomielitis: 11-33 mg/kg/12 horas oral. El tratamiento puede continuar hasta 28 días. Si no hay respuesta después de 3-4 días, suspender el tratamiento (prospecto del producto; Antirobe® Pfizer).
- b) Para la piodermia estafilocócica: 11 mg/kg oral 1 vez por día durante 7-28 días.
 - Para heridas, abscesos, infecciones dentales, estomatitis: 5-11 mg/kg/12 horas oral durante 7-28 días.
 - Para la osteomielitis: 11 mg/kg/12 horas oral, durante 28 días. Para infecciones sistémicas, bacteriemia: 3-10 mg/kg/8 horas IV, IM, SC u oral, tanto tiempo como sea necesario (Greene y Watson, 1998).
- c) 5-11 mg/kg/12 horas IM, SC u oral; evitar o reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave (Vaden y Papich, 1995).
- d) Para sepsis:11 mg/kg/12 horas IV (Hardie, 2000).
- e) Para piodermia superficial recurrente: 11 mg/kg oral, 1-2 veces por día; se puede desarrollar resistencia con rapidez (Logas, 2005b).
- f) Para la actinomicosis: 5 mg/kg/12 horas SC (Edwards, 2006).
- g) Para infeciones hepatobiliares susceptibles:10-16 mg/kg SC, 1 vez por día; o 5-10 mg/kg/12 horas oral. En los pacientes con deterioro de la función hepática: 5 mg/kg/12 horas oral o SC/24 horas (Center, 2006b).
- h) Para infecciones anaeróbicas: 5-10 mg/kg/12 horas oral o IV, (Greene y Jang, 2006a).
- i) Para sepsis intraabdominal: 5-11 mg/kg/8-12 horas IV, SC u oral durante 5-7 días en combinación con gentamicina o una cefalosporina de 3ª generación para uso parenteral (como cefotaxima) o enrofloxacina.
 - Para pancreatitis: 5-11 mg/kg/8-12 horas, IV, SC u oral durante 3-5 días (Greene, 2006).
- j) Para infecciones respiratorias susceptibles: 10 mg/kg/12 horas oral, SC (Greene y Reinero, 2006).
- k) Para la profilaxis quirúrgica con cobertura contra aerobios grampositivos y anaerobios: 5-11 mg/kg oral 16-60 minutos previo a la cirugía (Greene y Jang, 2006).

Para infecciones protozoáricas susceptibles:

- a) Para la toxoplasmosis: 12,5 mg/kg/12 horas oral o IM durante 28 días,
 - Para *Neospora*: 10 mg/kg/12 horas durante 4 semanas. Usarla junto con trimetoprima/sulfa (15 mg/kg/12 horas oral durante 4 semanas).
 - Para *Hepatozoon canis*: 10 mg/kg/8 horas oral durante 2-4 semanas. Usarlo junto con pirimetamina (0,25 m/kg oral 1 vez por día durante 2-4 semanas) y trimetoprima/sulfa (15 mg/kg/12 horas oral durante 2-4 semanas).
- b) Para *Babesia* spp: 12,5 mg/kg/12 horas oral durante 2 semanas (Lappin, 2000).
- c) Para las infecciones por *Babesia* si no se dispone de drogas específicas (por ej., diminaceno, imidocarb, pentamidina): 25 mg/kg/12 horas oral durante 7-21 días (Taboada y Lobetti, 2006).

d) Para infecciones por *Hepatozoon americanum*: 10 mg/kg/8 horas oral durante 14 días. Usar en forma concurrente con trimetoprima/sulfa (15 mg/kg/12 horas oral durante 14 días) y pirimetamina (0,25 mg/kg/día oral durante 14 días) y luego seguir con decoquinato (durante 2 años) una vez que los signos clínicos se hayan resuelto (Macintire, Vincent-Johnson y col., 2006).

FELINOS:

Para infecciones bacterianas susceptibles:

- a) 5-10 mg/kg/12 horas oral (Jenkins, 1987b; Trepanier, 1999).
- b) Para heridas infectadas, abscesos e infecciones dentales: 11-33 mg/kg oral 1 vez por día (cada 24 horas). No tratar infecciones agudas durante más de 3-4 días si no se ve una respuesta clínica. El período máximo de tratamiento aprobado es 14 días (prospecto del producto; Antirobe® Pfizer).
- c) Para sepsis: 11 mg/kg/12 horas IV (Hardie, 2000).
- d) Para infecciones anaeróbicas: 5-10 mg/kg/12 horas oral IV (Greene y Jang, 2006a).
- e) Para sepsis intraabdominal: 5-11 mg/kg/8-12 horas IV, SC u oral, durante 5-7 días, combinado con gentamicina o una cefalosporina de 3ª generación para uso parenteral (cefoxatima) o enrofloxacina.
 - Para la pancreatitis: 5-11 mg/kg/8-12 horas IV, SC u oral, durante 3-5 días (Greene, 2006).
- f) Para infecciones respiratorias susceptibles: 10-15 mg/kg/12 horas oral, SC (Greene y Reinero, 2006).
- g) Para la profilaxis quirúrgica con cobertura contra aerobios grampositivos y anaerobios: 5-11 mg/kg oral 16-60 minutos antes de la cirugía (Greene y Jang, 2006b).

Para infecciones protozoáricas susceptibles:

a) Toxoplasmosis:

Para disminuir el riesgo zoonótico para personas susceptibles reduciendo el período de eliminación en gatos que están bajo sospecha de toxoplasmosis después del examen de materia fecal: 25-50 mg/kg/día oral; los medicamentos alternativos incluyen sulfonamidas 100 mg/kg/día oral o pirimetamina 2 mg/kg/día oral.

Para el tratamiento de la toxoplasmosis clínica: clindamicina 10 mg/kg/12 horas oral trimetoprima-sulfonamida 15 mg/kg/12 horas oral y azitromicina 10 mg/kg 1 vez por día durante al menos 28 días. Comenzar con cuidados de soporte según sea necesario. Los pacientes con uveítis deben recibir glucocorticoides tópicos, orales o parenterales para reducir el riesgo de glaucoma secundario y luxación lenticular (Lappin, 2004).

- b) Para la toxoplasmosis enteroepitelial: 8-16 mg/kg/8 horas oral o SC durante 14-28 días.
 - Para la toxoplasmosis sistémica: 12,5-25 mg/kg/12 horas oral o SC durante 14-28 días (Greene y Watson, 1998).

HURONES.

Para infecciones susceptibles:

a) 5-10 mg/kg oral, 2 veces por día (Williams, 2000).

M AVES

Para infecciones susceptibles:

- a) 25 mg/kg/8 horas oral (Tully, 2002).
- b) Para infecciones leves por bacterias entéricas formadoras de esporas: 50 mg/kg/12 horas oral durante 5-10 días (Flammer, 2006).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles (anaerobios):

- a) 5 mg/kg oral 1 vez por día (Lewbart, 2001).
- b) Para infecciones respiratorias (anaerobios, micoplasmas): 5 mg/kg oral, 1 vez por día, durante 14 días (Klaphake, 2005b).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos: en particular, diarrea grave.
- Los fabricantes recomiendan evaluar periódicamente la función hepática y renal y el hemograma en aquellos casos en los que el tratamiento persiste durante más de 30 días.

Información al cliente

- Los clientes deben ser instruidos a informar al veterinario la presentación de una diarrea grave, prolongada o hemorrágica.
- Si se usan tabletas o cápsulas por vía oral, en especial en los gatos, dar el medicamento seguido por al menos 6 ml (algo más de una cucharada de té) de líquido.

Ouimica/Sinónimos

La clindamicina, un derivado semisintético de la lincomicina, está disponible como clorhidrato hidratado, fosfato éster y clorhidrato palmitato. La potencia de las tres sales es expresada como miligramos de clindamicina. El clorhidrato se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino. El fosfato lo hace como un polvo cristalino higroscópico blanco-blanquecino. El clorhidrato palmitato se presenta como un polvo amorfo blanco-blanquecino. Todos tienen un escaso olor y son libremente solubles en agua. Con el fosfato, alrededor de 400 mg son solubles en 1 ml de agua. La clindamicina tiene un pK_a de 7,45. El producto inyectable disponible en el comercio tiene un pH de 5,5-7.

El clorhidrato de clindamicina también puede ser conocido como: clorhidrato de clorodesoxilincomicina, clorhidrato de (7S)-cloro-7-desoxi-lincomicina, clindamicini hidrocaloridum, U-28508 o U-25179E; se presentan muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas de clindamicina y el polvo de palmitato para solución oral deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C). Después de la reconstitución, la solución oral de palmitato (producto para medicina humana) no debe ser colocada en la heladera o puede producirse un espesamiento del producto. Es estable durante 2 semanas a temperatura ambiente. La solución oral para uso veterinario debe ser guardada a temperatura ambiente y tiene una durabilidad extendida.

El fosfato de clindamicina inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente. Si es refrigerado o congelado se pueden formar cristales, los cuales se solubilizarán al calentar el producto.

La clindamicina inyectable es compatible durante un mínimo de 24 horas en las siguientes infusiones IV: dextrosa al 5% en agua; combinaciones de dextrosa con Ringer, solución de Ringer lactato, cloruro de sodio, cloruro de sodio al 0,9%, solución de Ringer para inyección, solución de Ringer lactato para inyección; y dextrosa al 10% en agua. La clindamicina inyectable es compatible con las siguientes drogas: sulfato de amikacina, ampicilina sódica, aztreonam, carbenicilina disódica, cefazolina sódica, cefonicida sódica, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, ceftazidima sódica, ceftizoxima sódica, cefuroxima sódica, clorhidrato de cimetidina, sulfato de gentamicina, heparina sódica, succinato sódico de

hidrocortisona, sulfato de kanamicina, succinato sódico de metilprednisolona, sulfato de magnesio, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de metoclopramida, metronidazol, sulfato de morfina, penicilina G sódica/potásica, piperacilina sódica, cloruro de potasio, bicarbonato de sodio, clorhidrato de tobramicina (no en la misma jeringa), clorhidrato de verapamilo y compejo vitamínico B con vitamina C.

Las drogas incompatibles con clindamicina incluyen: aminofilina, ciprofloxacina, clorhidrato de ranitidina y ceftriaxona sódica. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Clindamicina (como clorhidrato) (cápsulas orales): 25, 75, 150 y 300 mg; Antirobe® Capsules (Pfizer). Aprobado para su uso en perros y gatos. También disponible en cápsulas de 25, 75, 150 y 300 mg como Antech® Clindamycin HCl Capsules (IVX), Clincaps® (Butler), Clindamycin Hydrochloride Capsules (Phoenix), Clindacure® Capsules (no en 300 mg – Vedco); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

Clindamicina (como clorhidrato) (tabletas orales): 25, 75 y 150 mg; Clintabs® (Virbac). Aprobado para su uso en perros.

Clindamicina (como clorhidrato) (solución oral): 25 mg/ml en frascos con 30 ml; Amtech® Clindamycin Hydrochloride Oral Liquid (Butler, IVX), Antirobe® Aquadrops (Pfizer), Clindacure® (Vedco), Clindrops® (Butler), Clindamycin Hydrochloride Drops Phoenix Pharmaceutical), Clinda-Guard® (RXV), Clinsol® (Virbac); (Rx). Aprobado para su uso en gatos (no el Clinda-Guard® o Clindacure®) y en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clindamicina (como clorhidrato) (cápsulas): 75, 150 y 300 mg, Cleocin® (Upjohn); genéricos; (Rx).

Clindamicina (como clorhidrato palmitato) (gránulos para solución oral): 75 mg/5 ml (15 mg/ml) en 100 ml; *Cleocin® Pediatric* (Upjohn); (Rx).

Clindamicina (como fosfato) (inyectable): 150 mg/ml en frascos con 2, 4, 6, 60 y 100 ml; frascos tipo *ADD-Vantage* con 2, 4 y 6, recipiente *Galaxy* con 50 ml y frascos multidosis con 60 ml; *Cleocin® Phosphate* (Upjohn); (Rx); genéricos; (Rx).

Clindamicina (como fosfato) (en supositorios): 100 mg (base) Cleocin® (Pfizer); (Rx).

También está disponible en preparaciones tópicas y vaginales.

CLOFACIMINA

Lamprene®

ANTIBIÓTICO ANTIBACTERIANO

Consideraciones al recetar

- ▶ Puede ser difícil para los veterinarios obtener el producto y dosificarlo en forma adecuada.
- Antibiótico antimicobacteriano que puede ser usado como parte de tratamientos multidrogas contra infecciones símil-lepra o por M. avium en los pequeños animales.
- La experiencia clínica y la documentación que apoya su uso son muy limitadas en pacientes veterinarios.
- ▶ Se ha observado la tinción de la piel, los ojos y las excreciones y efectos gastrointestinales que limitan la dosis.
- Por lo general, el tratamiento debe continuar durante semanas a meses.

Usos/Indicaciones

En los pequeños animales, la clofacimina es algunas veces usada como parte de un tratamiento multidroga contra enfermedades causadas por micobacterias, principalmente símil-lepra y aquellas relacionadas con *M. avium*.

En las personas, la clofacimina se usa principalmente como parte de un esquema multidroga en el tratamiento de todas las formas de lepra (junto con rifampina y dapsona) o para la enfermedad causada por el complejo *Mycobacterium avium* (junto con al menos dos de los siguientes agentes: claritromicina o azitromicina, rifampina o rifabutina, y etambutol). También ha sido utilizada en algunos esquemas terapéuticos para la enfermedad de Crohn, la pidermia gangrenosa, etc.

Farmacología/Acciones

La clofacimina se une al ADN de la micobacteria e inhibe el crecimiento. Se considera que tiene una lenta acción bactericida contra microorganismos susceptibles. La clofacimina tiene actividad contra varias micobacterias, incluyendo: *M. leprae, M. tuberculosis*, complejo *M. avium, M. bovis y M. chelonei*. Se piensa que la resistencia se desarrolla sólo en muy raras ocasiones; la resistencia cruzada con dapsona o rifampina parece no ocurrir. La clofacimina puede tener cierta actividad antileishmania. Tiene efectos antiinflamatorios e inmunosupresivos, pero sus mecanismos de acción para estos efectos no son comprendidos.

Farmacocinética

La farmacocinética de la clofacimina no ha sido aparentemente determinada en los animales domésticos. En las personas, la forma microcristalina de la droga tiene una absorción variable después de la administración oral; la biodisponibilidad varía entre 45-70%. La presencia de alimento favorece la absorción pero el aumento de la dosis disminuye el porcentaje absorbido. Es muy liposoluble y se distribuye principalmente por los tejidos lipídicos y el sistema reticuloendotelial. Los macrófagos de todo el cuerpo captan la clofacimina. La droga cruza la placenta y se distribuye en la leche pero no parece cruzar hacia el SNC o el líquido cefalorraquídeo (LCR). La clofacimina es retenida en el cuerpo durante lar-

gos períodos; su vida media de eliminación es de al menos 70 días. La excreción biliar puede ser responsable de la mayor parte de la excreción de la droga pero su excreción en el esputo, el sebo y el sudor también pueden contribuir.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Se sugiere que la clofacimina sea usada con cautela en los pacientes con alteraciones gastrointestinales preexistentes, tales como diarrea y dolor abdominal.

Efectos adversos

Hay limitada experiencia clínica con este medicamento en los animales domésticos y su perfil de efectos adversos no está bien documentado. Aparentemente la coloración de la piel, los ojos y las excreciones también ocurre en los animales. Un perro que estaba siendo tratado con clofacimina y rifampina por un granuloma leproide desarrolló hepatotoxicidad.

En las personas, la clofacimina suele ser bien tolerada, en particular a la dosis de 100 mg/día o menos. El efecto adverso más problemático en muchos pacientes es la coloración rosada a negroamarronado (relacionada con la dosis) de la piel, los ojos y las excreciones que ocurre en la mayoría de los pacientes, ya que puede causar importantes efectos psicológicos; en las personas con piel clara a menudo se elige otro esquema de drogas que no incluye la clofacimina. Esta coloración puede perdurar durante meses a años una vez suspendida la administración de la droga. En dosis superiores a 100 mg/día, los efectos gastrointestinales (dolor, náusea, vómitos, diarrea) son más probables y a menudo limitan la dosis que puede ser administrada. Otros efectos adversos (neurológicos, aumento de las enzimas hepáticas, etc.) son documentados en menos del 1% de los pacientes que están recibiendo la droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Dosis muy grandes (12-25 veces superiores) no mostraron efectos teratogénicos en ratas y conejos, pero se observaron algunos en ratones. La Organización Mundial de la Salud dice que la droga es segura para usar durante la preñez cuando se emplea como parte de sus protocolos terapéuticos para la lepra.

La clofacimina ingresa a la leche y puede colorear la piel de las crías en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se dispone de muy pocos datos; la DL_{50} para conejos es 3,3 g/kg y es superior a 5 g/kg en ratones, ratas y cobayos. El tratamiento, si es necesario, incluiría el vaciamiento intestinal y cuidados de soporte. Contactar con centros de control de intoxicación animal para obtener más pautas a seguir.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clofacimina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ISONIAZIDA. Puede disminuir los niveles de clofacimina en la piel y aumentar la cantidad en plasma y orina; la importancia clínica no está clara.
- DAPSONA. Hay evidencias que sugieren que la dapsona puede reducir los efectos antiinflamatorios de la clofacimina; su importancia clínica no está clara.

Consideraciones de laboratorio

No se han observado interacciones de laboratorio relacionadas con la clofacimina.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones por el complejo *M. avium*, como parte de un esquema multidroga:

 a) 4 mg/kg/día oral. Otras drogas que pueden ser usadas en combinación son la doxiciclina, la claritromicina y/o la enrofloxacina (Greene y Gunn-Moore, 1998).

Para las infecciones por el complejo M. avium intracellulare, lepra o micobacterias oportunistas:

a) 4-8 mg/kg oral 1 vez por día durante 4 semanas, usualmente como parte de un protocolo multidroga (Greene y Watson, 1998).

FELINOS:

Para el tratamiento de la lepra felina:

a) Usando un esquema de dos o tres de las siguientes drogas: claritromicina: 62,5 mg/gato cada 12 horas clofacimina: 25-50 mg 1 vez por día o 50 mg día por medio, rifampina: 10-15 mg/kg 1 vez por día (Malik, Hughes y col., 2002).

Para el tratamiento de infecciones micobacterianas atípicas localizadas:

a) Realizar una amplia escisión quirúrgica de la lesión, si es posible. Administrar antibióticos por largo plazo, continuando al menos 4 semanas después de la resolución clínica completa. Antibióticos posibles según cultivo/antibiograma: clofacimina 8 mg/kg oral 1 vez por día; otros antibióticos incluidos en las referencias son: marbofloxacina, doxiciclina, minociclina o claritromicina (Hnilica, 2003a).

Para las infecciones por el complejo M. avium intracellulare, lepra o micobacteriosis oportunistas:

 a) 4-8 mg/kg oral 1 vez por día durante 4 semanas, por lo general como parte de un protocolo multidrogas (Greene y Watson, 1998).

Controles

- Eficacia contra las enfermedades micobacterianas.
- Efectos adversos (principalmente gastrointestinales, pero considerar el control de la función hepática en los perros).

Información al cliente

- A menos que se den instrucciones en contrario, dar el medicamento con comida.
- Este medicamento puede causar que la piel del animal se coloree (por lo general rosado pero también puede pasar a rojo, naranja o marrón). También puede provocar la coloración de las lágrimas, la orina, la materia fecal u otros líquidos corporales a negro-amarronado. Esta coloración puede persistir durante muchos meses una vez terminado el tratamiento.

Química/Sinónimos

La clofacimina, un antimicobacteriano derivado de la fenacina, se presenta como un polvo marrón-rojizo inodoro o casi inodoro, que es muy insoluble en agua. A temperatura ambiente, la solubilidad de la clofacimina en alcohol es 1 mg/ml.

La clofacimina es también conocida como: B-663, G-30320, NSC-141046, Clofazimina, *Clofozine®*, *Hansepran®*, *Lamcoin®*, *Lamprene®* o *Lampren®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas de clofacimina oral deben ser guardadas en recipientes herméticos, protegiéndolas de la humedad y a temperaturas inferiores a los 30 °C. Las cápsulas disponibles en el comercio vienen en forma micronizada en una base de matriz cérea; puede ser difícil dosificar en la forma apropiada en los pequeños animales. Se ha sugerido contactar con un farmacéutico de productos magistrales para ser aconsejado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

En noviembre de 2004, la clofacimina (Lamprene®) estuvo disponible en los EE.UU. sólo en forma limitada. La FDA restringe su uso a los médicos registrados como investigadores bajo la Investigational New Drug para el tratamiento de la enfermedad de Hansen (lepra) o en la tuberculosis resistente a múltiples drogas. Su estado de uso en los pacientes veterinarios era incierto en el momento de escribir esta monografía; contactar con el Centro para Medicina Veterinaria de la FDA (véase Apéndice) para obtener más información.

CLOMIPRAMINA, CLORHIDRATO DE

Clomicalm®, Anafranil®

ANTIDEPRESIVO TRICÍCLICO

Consideraciones al recetar

- Antidepresivo tricíclico usado en perros y gatos para los desórdenes obsesivos-compulsivos, pero puede ser útil para otros de la conducta.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la clomipramina o a otros tricíclicos.
- Cuidado: en desórdenes convulsivantes, enfermedades hepáticas, desórdenes de la frecuencia o el ritmo cardíaco, retención urinaria o reducción de la motilidad gastrointestinal.
- No es teratógeno, pero puede afectar el tamaño o la función testicular.
- ▶ Efectos adversos: emesis, diarrea, sedación, efectos anticolinérgicos (boca seca, taquicardia, etc.); los gatos pueden ser más sensibles que los perros.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la clomipramina es usada principalmente en perros para el tratamiento de desórdenes obsesivos-compulsivos (conductas ritualísticas estereotipadas) y puede ser útil para la agresión por dominancia y la ansiedad (por separación).

También puede ser útil en gatos, en particular para conductas tales como aspersión con orina. Un estudio prospectivo controlado a doble ciego en gatos con alopecia psicogénica que comparó la clomipramina (0,5 mg/kg/día oral) vs placebo mostró la ausencia de diferencias estadísticas en los parámetros estudiados (Mertens, Torres y col., 2006).

Farmacología/Acciones

A pesar de que el mecanismo de acción exacto de los antidepresivos tricíclicos no se comprende del todo, se cree que sus efectos más importantes son el resultado de su acción para impedir la recaptación de la norepinefrina y la serotonina en la membrana neuronal. La clomipramina parecería ser un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-HT). Tiene un metabolito activo, la desmetilclomipramina, la cual tiene una actividad principalmente noradrenérgica y, al menos en las personas, puede ser responsable de la mayoría de los efectos adversos de la droga.

Farmacocinética

En los perros, después de la absorción, la clomipramina es convertida con rapidez en el hígado a su metabolito activo, la desmetilclomipramina. Tanto la droga madre como su metabolito activo presentan una alta tasa de unión con las proteínas plasmáticas (96%). La repetición de la administración oral aumenta la concentración de la clomipramina pero no la de la desmetilclomipramina. La presencia de alimento disminuye el área por debajo de la curva para el compuesto madre en un 25%, aproximadamente, pero no la del metabolito. No es necesario administrarla sin alimento para lograr su eficacia. Después de una sola dosis en perros, la vida media de eliminación de la clomipramina es de 5 horas promedio.

En los gatos, los parámetros farmacocinéticos muestran una amplia variedad entre pacientes después de una sola dosis dada por vía oral; puede haber diferencias inherentes en los parámetros farmacocinéticos entre los felinos machos y las hembras. En un estudio limitado (6 individuos) sobre la farmacocinética, la biodisponibilidad oral promedió el 90%.

En las personas, la droga es bien absorbida a través del tracto gastrointestinal pero un importante efecto de primer paso reduce su biodisponibilidad sistémica a, aproximadamente, un 50%. La presencia de alimento en el intestino parece no alterar en grado significativo su absorción.

La clomipramina es muy lipofílica y es ampliamente distribuida por todo el cuerpo con un aparente volumen de distribución de 17 L/kg. La droga cruza la placenta e ingresa a la leche materna. Se han detectado niveles plasmáticos en bebés que amamantaron de madres que estaban recibiendo la droga. Tanto la clomipramina como su metabolito activo (desmetilclomipramina) cruzan la barrera hematoencefálica y se encuentran niveles significativos en el cerebro. Se debe observar que aunque los efectos terapéuticos pueden tomar varias semanas en ser vistos, las reacciones adversas pueden ocurrir al inicio del tratamiento.

La clomipramina es metabolizada principalmente en el hígado a varios metabolitos, incluyendo a la desmetilclomipramina, la que es activa. Alrededor de dos tercios de estos metabolitos son eliminados por orina y el resto por materia fecal. Después de una sola dosis, la vida media de eliminación de la clomipramina es de 32 horas promedio o la de la desmetilclomipramina es de 69 horas, pero hay una amplia variación entre pacientes.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Estos agentes están contraindicados si hubo hipersensibilidad previa con cualquier otro tricíclico. El uso concurrente de inhibidores de la monoamino oxidasa está contraindicado en la mayoría de los casos. Como los quesos añejados pueden contener altos niveles de tiramina, evitar dárselos a animales que están recibiendo clomipramina.

En las personas, los antidepresivos tricíclicos pueden disminuir el umbral convulsivante. Usar con cautela en animales con desórdenes convulsivantes preexistentes. Debido a sus efectos anticolinérgicos, usar con precaución en los pacientes con disminución de la motilidad gastrointestinal, retención urinaria, alteraciones del ritmo cardíaco o aumento de la presión intraocular. Sin

embargo, un estudio en perros mostró poco efecto sobre la presión intraocular o el ritmo cardíaco. En las personas, los antidepresivos tricíclicos han causado anormalidades hepáticas. Se sugiere tener datos basales y controles anuales de las enzimas hepáticas en aquellos animales que están recibiendo clomipramina a largo plazo. Los tricíclicos deben ser usados con cautela en pacientes con hipertiroidismo o en aquellos que están recibiendo suplementación tiroidea ya que puede haber un aumento del riesgo de desarrollo de alteraciones del ritmo cardíaco.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos informados, por lejos, con el uso de la clomipramina en el perro son anorexia, emesis, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas y sedación/letargo/depresión. A la dosis terapéutica, rara vez los perros desarrollan efectos anticolinérgicos (boca seca, etc.). También pueden observarse efectos cardíacos (como taquicardia) secundarios a agentes anticolinérgicos.

Se ha descrito que los gatos son más susceptibles a los efectos adversos (anticolinérgicos, sedación) de la clomipramina que los perros. Esto puede ser el resultado de una eliminación más lenta del metabolito desmetil en esta especie.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se han observado efectos teratogénicos en los ratones ni en las ratas que recibieron clomipramina a una dosis 20 veces superior a la dosis usual máxima para personas. Se carece de datos en otras especies domésticas. Los fabricantes advierten no usarla en caninos machos reproductores, ya que estudios de toxicidad con dosis altas (12,5 veces) demostraron atrofia testicular.

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C. para su uso en el embarazo (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La clomipramina tiene un estrecho margen de seguridad; se pueden observar signos clínicos significativos a una dosis igual o ligeramente superior al rango terapéutico (2,3 mg/kg, datos APCC). La sobredosificación con los tricíclicos puede poner en peligro la vida del animal (arritmias, convulsiones, colapso cardiorepiratorio). En los perros, la dosis letal está entre 50 y 100 mg/kg/día, aproximadamente, oral (12,5-25 veces la dosis recomendada).

Hubo 99 exposiciones a la clomipramina informadas al Centro de Control de Intoxicaciones en Animales (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 69 eran perros de los cuales 12 mostraron signos clínicos y los restantes 30 casos eran gatos de los cuales 6 mostraron signos clínicos. Los hallazgos comunes en orden decreciente de presentación en perros incluyeron: letargo, taquicardia, agitación, pulso saltón y depresión, y en gatos fueron: midriasis, bradicardia, desorientación, hipotermia y letargo.

Debido a la toxicidad y a que el tratamiento es complicado y controvertido, contactar con el Centro de Control de Intoxicación en Animales para obtener más información ante cualquier posible sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clomipramina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOLINÉRGICOS. Debido a los efectos aditivos, usar junto con la clomipramina con cautela.
- CIMETIDINA. Puede inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos y aumentar el riesgo de toxicidad.
- CISAPRIDA. Aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT.
- CLONIDINA. Puede causar aumento de la presión sanguínea.
- DEPRESORES DEL SNC. Debido a los efectos aditivos, usarlos con la clomipramina con cuidado.
- MEPERIDINA, PENTAZOCINA, DEXTROMETORFAN. Aumentan el riesgo para el síndrome serotoninérgico.
- RIFAMPINA. Puede disminuir los niveles sanguíneos de los antidepresivos tricíclicos.
- INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (fluoxetina, paroxetina, sertralina). Aumenta el riesgo para el síndrome serotoninérgico.
- SIMPATICOMIMÉTICOS. El uso concurrente de estas drogas puede aumentar el riesgo de efectos cardíacos (arritmias, hipertensión, hiperpirexia).
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo el amitraz y, posiblemente, la selegilina). El uso concomitante (dentro de los 14 días) con los inhibidores de la monoamino oxidasa suele estar contraindicado (síndrome serotoninérgico).

Consideraciones de laboratorio

- ELECTROCARDIOGRAMA. Los tricíclicos pueden aumentar la amplitud del complejo QRS, prolongar el intervalo PR e invertir o aplanar la onda T.
- PRUEBA DE LA METAPIRONA. La respuesta a la metapirona puede estar disminuida debido a la clomipramina.
- GLUCEMIA. Los tricíclicos pueden alterar (aumentar o disminuir) la glucemia.
- PRUEBAS TIROIDEAS. La clomipramina puede disminuir los niveles de T₃ y T₄ libre.

Posologías

CANINOS:

- a) 2-4 mg/kg 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias, oral (instrucciones en el prospecto; Clomicalm®).
- b) Para el tratamiento adyuvante de los desórdenes compulsivos: 2-3 mg/kg oral, 2 veces por día (Landsberg, 2004).
- c) 3 mg/kg/12 horas; comenzar con una dosis baja (por ej., 1 mg/kg durante 2 semanas y luego pasar a 2 mg/kg durante 2 semanas y después a 3 mg/kg) (Reisner y Houpt, 2000).
- d) 2-6 mg/kg/24 horas oral.Comenzar con la dosis más baja e ir aumentando cada 1-2 semanas según sea necesario. La presentación de vómitos será menos probable si la droga es administrada junto con alimento y la dosis diaria total se divide en 2 tomas diarias (Crowell-Davis, 1999).
- e) Para el tratamiento de las conductas dimórficas del macho (marcación con orina, monta, vagabundeo, agresión entre machos); conductas de agresión por temor; fobias a los ruidos; conductas obsesivas/compulsivas (automutilación, excesivo acicalamiento, conductas estereotípicas): 1 mg/kg/12 horas oral durante 2 semanas; luego 2 mg/kg/12 horas oral durante 2 semanas; luego 3 mg/kg/12 horas oral durante 4 semanas y mantenerlo. Puede llevar 4-6 semanas ver una mejoría aparente (Overall, 1997).
- f) Para el tratamiento adyuvante (con alprazolam y procedimientos modificadores de la conducta) de la fobia a las tor-

mentas: clomipramina: 2 mg/kg/12 horas oral durante 3 meses; luego, 1 mg/kg/12 horas oral; y luego 0,5 mg/kg/12 horas oral durante 2 semanas. Alprazolam 0,02 mg/kg oral, según sea necesario, 1 hora antes de una tormenta esperada y cada 4 horas según sea necesario (Crowell-Davis, 2003d).

■ FELINOS:

- a) Para la marcación con orina: agresión entre gatos relacionada con la jerarquía social; agresión redirigida; acicalamiento compulsivo/chupar madera: 0,5 mg/kg 1 vez por día, oral (Overall, 1997).
- b) Para el tratamiento adyuvante de los desórdenes compulsivos: 0,5-1 mg/kg oral 1 vez por día (Landsberg, 2004).
- c) 0,5-1 mg/kg 1 vez por día (Reisner y Houpt, 2000).
- d) 0,25-0,5 mg/kg/día oral (Crowell-Davis, 1999).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos: datos basales de la función hepática; electrocardiograma.

Información al cliente

- En general, es usado en combinación con procedimientos modificadores de la conducta.
- Puede pasar varias semanas hasta que se observan beneficios.
- Puede darse con o sin alimento; si el paciente vomita por el medicamento, darlo con comida.
- No detener el tratamiento sin pautas dadas por el veterinario.
- Mantener fuera del alcance de los niños y las mascotas; las sobredosis pueden ser muy tóxicas.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de clomipramina, un antidepresivo tricíclico derivado de la dibenzacepina, se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino y es libremente soluble en agua.

El clorhidrato de clomipramina también puede ser conocido como: clorhidrato de cloromipramina, clomipramini hidrocloridum, G-34586, clorhidrato de monocloromipramina, *Clofranil®*, *Clomicalm®*, *Clopram®*, *Clopress®*, *Equinorm®*, *Hydiphen®*, *Maronil®*, *Novo-Clopamine®*, *Placil®*, *Tranquax®* o *Zoiral®*.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas disponibles en el mercado para uso veterinario deben ser almacenadas en un lugar seco a temperatura ambiental controlada (15-30 °C) en el recipiente original bien cerrado. Las cápsulas de uso humano deben ser almacenadas a temperaturas inferiores a 30 °C en recipientes herméticos y protegidos de la humedad. A las cápsulas disponibles en el comercio, se les asigna una fecha de vencimiento de 3 años desde el momento de la elaboración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Clomipramina (clorhidrato de) (tabletas orales): 5, 20, 40 y 80 mg.; Aprobado para su uso en perros. *Clomicalm*® (Novartis); (Rx).

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clomipramina (cápsulas orales): 25, 50 y 75 mg; Anafranil® (Novartis); genéricos; (Rx).

CLONAZEPAM

Klonopin®

BENZODIACEPINA

Consideraciones al recetar

- Anticonvulsivante benzodiacepínico usado, principalmente, como adyuvante para el tratamiento a corto plazo de la epilepsia en perros y a largo plazo en gatos; también puede ser útil como ansiolítico.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a las benzodiacepinas, glaucoma de ángulo estrecho, importante enfermedad hepática.
- ▶ Puede exacerbar la miastenia gravis.
- ▶ Efectos adversos: sedación y ataxia son los más prevalentes; en gatos: posible necrosis hepática.
- ▶ En <u>perros</u>: puede ocurrir tolerancia a la eficacia (en unas pocas semanas).
- ▶ Sustancia controlada (clase IV).

Usos/Indicaciones

El clonazepam es usado principalmente en el tratamiento adyuvante a corto plazo para la epilepsia canina. Ha sido considerado como adyuvante a largo plazo en perros no controlados con otras modalidades terapéuticas más estándares pero, al igual que el diazepam, tiende a desarrollar tolerancia en unas pocas semanas. También puede ser utilizado como ansiolítico.

El clonazepam ha sido usado como ansiolítico y para el tratamiento de la epilepsia en los gatos.

Farmacología/Acciones

Los niveles subcorticales (principalmente límbico, talámico e hipotalámico) del SNC son deprimidos por el diazepam y otras benzodiacepinas produciendo, por lo tanto, los efectos ansiolíticos, sedantes, relajante muscular esquelético y anticonvulsivante. El mecanismo de acción exacto es desconocido pero los mecanismos postulados incluyen: antagonismo de la serotonina, aumento de la liberación y/o la facilitación de la actividad del ácido aminobutírico (actividad GABAérgica) y disminución de la liberación o recaptación de la acetilcolina en el SNC. Se han localizado receptores específicos para las benzodiacepinas en el cerebro de los mamíferos, así como también en riñones, hígado, pulmón y corazón. En todas las especies estudiadas, se carece de estos receptores en la sustancia blanca.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad oral del clonazepam es variable (20-60%) pero la absorción es rápida. La unión a proteínas es de alrededor del 82% y la droga cruza con rapidez hacia el SNC. Exhibe una cinética de saturación en perros, ya que la velocidad de eliminación depende de la dosis.

En las personas, la droga es bien absorbida a través del tracto gastrointestinal, cruza la barrera hematoencefálica y la placenta y se metaboliza en el hígado en varios metabolitos, los cuales son excretados en la orina. Los niveles séricos máximos se presentan a las 3 horas, aproximadamente, de la administración oral. El rango de vida media varía entre 19-40 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El clonazepam está contraindicado en pacientes que son hipersensibiles a esta o a otras benzodiacepinas, tienen grave disfunción hepática o un glaucoma de ángulo cerrado. Las benzodiacepinas exacerban la miastenia gravis.

Efectos adversos

Hay poca información acerca del perfil de efectos adversos de esta droga en los animales domésticos. Pueden presentarse sedación (o excitación) y ataxia. Se ha descrito que el clonazepam causa varios efectos adversos en las personas. Algunos de los más significativos incluyen aumento de la salivación, hipersecreción de las vías aéreas superiores, disturbios gastrointestinales (vómitos, constipación, diarrea, etc.), elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas y efectos hematológicos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, etc.). En los perros se ha descrito el desarrollo de tolerancia (usualmente observada después de varias semanas) a los efectos anticonvulsivantes.

En los gatos, el clonazepam puede causar sedación, ataxia y necrosis hepática aguda.

En los pacientes en los que se suspende la administración de clonazepam, en particular en aquellos que han recibido la droga por largo plazo en altas dosis, tal procedimiento debe ser realizado en forma gradual o se podrá precipitar un estado epiléptico. Durante este proceso pueden presentarse vómitos y diarrea.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro durante la preñez no ha sido establecido; se han observado efectos teratogénicos en conejos y ratas. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

No se sabe si el clonazepam es excretado en la leche pero se ha documentado que muchas otras benzodiacepinas ingresan en ella. En teoría, el acúmulo de la droga y sus metabolitos a niveles tóxicos son posibles; usar con cautela en madres en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se usa solo, la sobredosis con clonazepam se limita a depresión significativa del SNC (confusión, coma, disminución de los reflejos, etc.). El tratamiento de una sobredosis oral significativa consiste en los protocolos estándares de extracción y/o uniónquelación de la droga en el intestino y las medidas de soporte sistémico. El uso de analépticos (estimulantes del SNC tales como cafeína, anfetaminas, etc.) no suele recomendarse.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clonazepám, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (itraconazol, ketoconazol, etc.). Pueden aumentar los niveles de clonazepam.
- CIMETIDINA. Puede disminuir el metabolismo de las benzodiacepinas.
- OTRAS DROGAS DEPRESORAS DEL SNC. Si se administra clonazepam con otros depresores del SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos, etc.) pueden ocurrir efectos aditivos.
- ERITROMICINA. Puede disminuir el metabolismo de las benzodiacepinas.
- FENOBARBITAL. Puede disminuir la concentración de clonazepam.

- FENITOÍNA. Puede disminuir la concentración de clonazepam.
- PROPANTELINA. Puede disminuir la concentración de clonazepam.
- RIFAMPINA. Puede inducir a las enzimas microsomales hepáticas y disminuir los efectos farmacológicos de las benzodiacepinas.

Consideraciones de laboratorio

 Las benzodiacepinas pueden disminuir la captación tiroidea de I¹²³ o I¹³¹.

Posologías

CANINOS:

Como un medicamento adyuvante en el tratamiento de las convulsiones:

- a) Para el estado epiléptico: 0,05-0,2 mg/kg IV (nota: no se dispone de una formulación para uso IV en los EE. UU.) (Boothe, 1999).
- b) 0,5 mg/kg oral, 2-3 veces por día; puede ser necesario disminuir la dosis de fenobarbital en un 10-20% (Neer, 1994).

Como ansiolítico:

- a) 0,05-0,25 mg/kg/12-24 horas oral (Virga, 2005a).
- b) 0,1-1 mg/kg oral 2-3 veces por día (Landsberg, 2005b).

FELINOS:

Como ansiolítico:

- a) 0,05-0,25 mg/kg/12-24 horas oral (Virga, 2005a).
- b) 0,02-0,2 mg/kg oral 1-2 veces por día (Landsberg, 2005b). Como medicamento adyuvante en el tratamiento de las convulsiones:
- a) 0,5 mg/12-24 horas totales oral; puede causar ataxia, sedación y necrosis hepática aguda (Podell, 2006a).
- b) 1/8 a 1/4 de tableta de 0,5 mg oral 2-3 veces por día; empíricamente ha sido más efectivo para el mantenimiento y para disminuir las convulsiones agrupadas; es posible el desarrollo de necrosis hepática aguda (Pearce, 2006b).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.
- El nivel terapéutico en sangre es 0,015-0,07 mg/ml.
- En gatos: evaluar la función hepática.

Información al cliente

- Un importante factor en la falla del tratamiento anticonvulsivante es la falta de cumplimiento para seguir las indicaciones del médico; es importante administrar la droga con regularidad.
- En gatos: si el paciente desarrolla falta de apetito, vómitos o se ponen amarillas las partes blancas del ojo, contactar de inmediato con el veterinario.

Química/Sinónimos

El clonazepam, una benzodiacepina anticonvulsivante, se presenta como un polvo cristalino blanquecino a ligeramente amarillento y tiene un olor débil. Es insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol.

El clonazepam puede también ser conocido como: Ro-5-4023, Antelepsin®, Clonagin®, Clonapam®, Clonax®, Clonex®, Diocam®, Epitril®, Iktorivil®, Kenoket®, Klonopin®, Kriadex®, Neuryl®, Paxam®, Rivatril®, Rivotril® o Solfidin®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas en envases herméticos y resistentes al paso de luz, mantenidos a temperatura ambiente. Después de la elaboración, se le asigna una fecha de vencimiento de 5 años.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clonazepam (tabletas orales): 0,5, 1 y 2 mg; *Klonopin*® (Roche); genéricos; (Rx; C-IV).

Clonazepam (tabletas para desintegración intraoral): 0,125, 0,25, 0,5, 1 y 2 mg (con manitol); *Klonopin® Wafers* (Roche); Clonazepam (Barr); (Rx; C-IV).

CLONIDINA

Duracion®, Catapres®

AGONISTA ALFA, CENTRAL

Consideraciones al recetar

- Agonista α₂ de acción central usado como herramienta diagnóstica para la deficiencia de la hormona del crecimiento o del feocromocitoma en los perros, como tratamiento adyuvante de la enfermedad intestinal inflamatoria y por vía epidural como posible adyuvante en el manejo del dolor y la anestesia.
- Experiencia limitada en especies veterinarias con propósitos terapéuticos.
- ▶ Los posibles efectos adversos incluyen: hiperglucemia transitoria, boca seca, constipación, sedación, conducta agresiva, hipotensión, colapso y bradicardia.

Usos/Indicaciones

La clonidina es de interés en medicina veterinaria como un agente diagnóstico para determinar la deficiencia de la hormona del crecimiento o la presencia de un feocromocitoma en perros, y como tratamiento adyuvante en la enfermedad intestinal inflamatoria refractaria, en particular en los gatos. Está siendo investigada en varias especies como un ayuvante epidural (con opioideos o sin ellos) en el tratamiento del dolor grave o para procedimientos quirúrgicos usando anestesia epidural.

Farmacología/Acciones

La clonidina actúa centralmente (tronco encefálico) estimulando los receptores alfa-drenérgicos y reduciendo, de esta forma, el tono simpático desde el SNC; esto disminuye la resistencia vascular renal, la resistencia periférica, la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. El flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración no resultan afectados. La clonidina estimula la liberación de la hormona de crecimiento por medio de la estimulación de su hormona liberadora (GHRH), pero este efecto no persiste con una dosificación continua. La clonidina posee una acción analgésica central, probablemente a nivel presináptico y posunión en los receptores alfa₂-adrenérgicos de la médula espinal y, por lo tanto, bloquea la transmisión de la señal del dolor hacia el cerebro. También

puede aumentar el umbral convulsivante pero la importancia clínica de este efecto no está clara.

Farmacocinética.

Existe poca información sobre la farmacocinética de la clonidina en los animales domésticos. En los gatos, la clonidina exhibe un modelo abierto de dos compartimientos y penetra en los tejidos con rapidez.

En las personas, la droga es bien absorbida después de la administración oral y la concentración plasmática máxima se produce a las 3-5 horas, aproximadamente, después de ella. Posterior a la administración epidural, la analgesia máxima se produce en 30-60 minutos. La clonidina parecería distribuirse ampliamente por el cuerpo; la concentración en los tejidos es más alta que la del plasma. La droga ingresa en el LCR, pero la concentración en el cerebro es baja en comparación con la de otros tejidos. En las personas con función renal normal, la vida media de la clonidina es 6-20 horas. La eliminación puede ser prolongada con dosis más altas (cinética de eliminación dependiente de la dosis) o en pacientes con disfunción renal. Hasta el 60% de una dosis es eliminada sin cambios en la orina pero el resto es metabolizado en el hígado; se ha identificado un metabolito activo (p-hidroxiclonidina).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La clonidina está contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga. Debe ser usada con cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, incluyendo disturbios de conducción o insuficiencia cardíaca. Debe ser empleada con mucha cautela en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos

Los efectos adversos informados con mayor frecuencia incluyen: hiperglucemia transitoria, boca seca, constipación, sedación, conducta agresiva, hipotensión, colapso y bradicardia (con respuesta a la atropina). Se ha descrito en las personas el desarrollo de tolerancia a los efectos terapéuticos.

Seguridad en reproducción y lactancia

A una dosis razonable, no hay efectos teratogénicos significativos descritos en los animales de laboratorio; sin embargo, a una dosis muy alta se han visto algunos efectos tales como aumento de la mortalidad perinatal, retardo del crecimiento y paladar hendido. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La clonidina ingresa en la leche materna, alcanzando una concentración aproximada al 20% de la encontrada en el plasma; la importancia clínica para las crías en lactancia es desconocida pero la clonidina no fue detectada en el plasma de un niño 1 hora después de amamantar de una madre que estaba recibiendo clonidina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} informada para la clonidina administrada por vía oral en ratas es 465 mg/kg mientras que para ratones es 206 mg/kg. Los signos esperados como consecuencia de una sobredosis de clonidina incluyen: hipertensión transitoria seguida por hipotensión, bradicardia, somnolencia, agitación o coma, vómitos, depresión respiratoria, miosis y arritmias cardíacas.

Hubo 43 exposiciones a la clonidina informadas en el Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 20 fueron caninos de los cuales 8 evidenciaron signos clínicos mientras que los restantes 23 casos eran gatos, de los cuales 6 mostraron signos clínicos. Los hallazgos comunes en orden decreciente de presentación en perros incluyeron letargo, bradicardia, agitación, hipotensión, debilidad y ataxia, y en gatos fueron depresión, vómitos, ataxia, agitación y bradicardia.

El tratamiento para una sobredosis elevada incluye la evacuación intestinal usando los protocolos estándares. El uso de eméticos debe ser considerado con cuidado, ya que el nivel de conciencia se puede deteriorar con rapidez. El tratamiento de los efectos sistémicos es principalmente sintomático y de soporte. Los efectos hipotensores pueden ser tratados, de ser necesario, con líquidos o vasopresores (por ej., dopamina); la bradicardia puede ser tratada con la administración IV de atropina, si se requiere. El tratamiento puede ser necesario durante muchas horas, dependiendo de la dosis administrada de clonidina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clonidina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS. Es posible que hayan efectos hipotensores aditivos.
- BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS (por ej., propranolol). Pueden aumentar la bradicardia cuando se dan junto con la clonidina. En los pacientes que están recibiendo clonidina y bloqueantes beta-adrenérgicos de manera concurrente: si la administración de clonidina va a ser suspendida, se debería interrumpir el bloqueante beta antes de la clonidina y disminuir gradualmente la dosis de esta última; de lo contrario, podría ocurrir una hipertensión de rebote.
- DEPRESORES DEL SNC (opioideos, barbitúricos, etc.). La clonidina puede exacerbar las acciones de otros depresores del SNC.
- DIGOXINA. Posible efecto aditivo sobre la bradicardia.
- PRAZOCINA. Puede disminuir los efectos antihipertensivos de la clonidina.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., amitriptilina). Pueden bloquear los efectos antihipertensivos de la clonidina.

Consideraciones de laboratorio

 No se encontraron interacciones de laboratorio específicas para la clonidina.

Posologías

CANINOS:

Para el diagnóstico del hiposomatotropismo:

a) La dosis puede variar, dependiendo del protocolo del laboratorio. Contactar con el laboratorio previamente a realizar la prueba para determinar el protocolo y la forma de muestreo. La dosis usual es 10 mg/kg IV. Obtener plasma para determinar la concentración de la hormona del crecimiento previo a la clonidina y 15, 30, 45, 60 y 120 minutos después de ella. Dosis más grandes pueden causar una hiperglucemia más prolongada y de mayor magnitud y puede haber una mayor incidencia de otras reacciones adversas, las que pueden incluir sedación, conducta agresiva, hipotensión, colapso y bradicardia (que responde a la atropina). Los efectos adversos pueden persistir 15-60 minutos posdosis. Los perros sanos deberían mostrar un nivel de la horm-

na del crecimiento de 10 ng/ml posterior a la administración de clonidina (Feldman y Nelson, 1996).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la diarrea para los casos refractarios de enfermedad intestinal inflamatoria:

a) Como cuarta línea de tratamiento después de los inhibidores de la prostaglandina sintetasa (por ej., sulfasalacina, subsalicilato de bismuto), agonistas opioideos (por ej., loperamida) y antagonistas serotoninérgicos 5-HT3 (por ej., ondansetron); la dosis de la clonidina es 5-10 mg/kg, 2-3 veces por día, SC u oral (Washabau, 2000).

BOVINOS:

Para la analgesia/analgesia epidural:

a) 2-3 mg/kg diluido en 8 ml con solución salina normal, por vía epidural; inicio/duración de la analgesia: 19 minutos/192 minutos con una dosis de 2 mg/kg y 9 minutos/311 minutos con una dosis de 3 mg/kg; el efecto máximo es a los 60-180 minutos (De Rossi, Bucker y col., 2003).

Controles

- Dependiendo del propósito de uso. Cuando se emplea para determinar los niveles de la hormona del crecimiento, se debe evaluar la presentación de efectos adversos (mencionados en la sección Posologías).
- La presión sanguínea y la frecuencia cardíaca son los parámetros afectados con mayor frecuencia, pero los efectos sólo persistirán durante 1 hora posterior a la administración.
- Cuando se usa para el tratamiento de una diarrea en curso, hay que evaluar la eficacia y el perfil de efectos adversos.

Información al cliente

Cuando se usa por largo plazo, los clientes tienen que informar acerca de la aparición de signos que puedan indicar efectos adversos (debilidad, letargo, cambios de conducta, etc.); cuidado de no alterar o suspender el tratamiento sin los consejos del veterinario.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de clonidina, un agonista alfa₂-adrenérgico de acción central, se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino inodoro y amargo. Es soluble en agua y alcohol. Es también considerado muy liposoluble. La formulación inyectable disponible en el comercio para uso epidural tiene su pH ajustado entre 5 y 7.

La clonidina puede también ser conocida como: ST-155, clonidini hidrocloridum, Adesipress-TTS®, Arkamin®, Aruclonin®, Atensina®, Barclyd®, Cantanidin®, Caprysin®, Catanidin®, Catapresan®, Catapresan®, Clonistada®, Clonnirit®, Dispaclonidin®, Dixarit®, Duraclon®, Epiclodina®, Glausine®, Haemiton®, Menograine®, Mirfat®, Normopresan®, Paracefan® o Tenso-Timelets®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de clonidina deben ser almacenadas en un recipiente bien cerrado y resistente al paso de la luz, mantenido a temperatura ambiente; se permite el traslado a 15-30 °C. La formulación inyectable libre de conservantes apta para uso epidural debe ser almacenada a temperatura ambiente controlada (25 °C). Debido a que no contiene conservantes, el producto no usado de la formulación inyectable debe ser descartado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clonidina (como clorhidrato) inyectable para uso epidural: 100 mg/ml, 500 mg/ml; libre de conservantes en frascos con 10 ml; Duraclon® (aaiPharma); (Rx).

Clonidina (como clorhidrato) (tabletas): 0,1, 0,2 y 0,3 mg; Catapres® (Boehringer Ingelheim); genéricos; (Rx).

Clonidina (como clorhidrato) (transdérmico): 0,1 mg/24 horas (2,5 mg totales de contenido de clonidina); 0,2 mg/24 horas (5 mg totales de contenido de clonidina) y 0,3 mg/24 horas (7,5 mg totales de contenido de clonidina); Catapres-TTS-1®, 2® o 3® (Boehringer Ingelheim); (Rx).

CLOPIDOGREL, BISULFATO DE

Plavix®

INHIBIDOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor de la agregación plaquetaria para uso oral I vez por día, que puede ser útil para la prevención de la enfermedad tromboembólica en gatos.
- Limitada experiencia clínica en medicina felina; pero, parece ser bien tolerado.
- ▶ Podría causar vómitos o sangrado.

Usos/Indicaciones

El clopidogrel, un inhibidor de la agregación plaquetaria, puede ser útil para prevenir la formación de trombos en gatos susceptibles. También puede mejorar la circulación en los miembros pélvicos de los gatos después de un evento embólico cardiogénico por medio de una vasomodulación secundaria a la inhibición de la liberación de serotonina desde las plaquetas. Está bajo investigación.

Farmacologia/Acciones

El clopidogrel es metabolizado a un compuesto activo muy inestable (aún no identificado), que es el responsable de los efectos inhibitorios sobre la agregación plaquetaria (tanto primaria como secundaria). Este compuesto se une selectivamente a los receptores ADP de baja afinidad de la superficie plaquetaria e inhibe la unión de la ADP al receptor. Esto inhibe la activación de la glucoproteína plaquetaria Ib/IIIa, necesaria para la unión plaqueta-fibrinógeno e inhibe la liberación de otros compuestos desde las plaquetas que favorecen la agregación plaquetaria (por ej., serotonina, calcio, fibrinógeno, trombospondina, ADP). El metabolito activo del clopidogrel altera de manera irreversible al receptor ADP; la plaqueta es afectada durante toda su vida.

El mecanismo de acción del clopidogrel sobre la agregación plaquetaria es diferente que el de la aspirina. Esta última acetila e inactiva a la COX-1 plaquetaria impidiendo así la formación de tromboxano A₂.

Farmacocinética

No se encontró información específica sobre la farmacocinética de esta droga en gatos. En un estudio sobre farmacodinámica en felinos (Hogan, Andrews y col., 2004), dosis tan bajas como 18,75 mg tuvieron igual efectividad que dosis más altas a los efectos de reducir la agregación plaquetaria; los efectos máximos fueron vistos después de 3 días de tratamiento y la función plaquetaria retornó a la normalidad 7 días después de detener el tratamiento. A pesar de que dosis más bajas pueden ser efectivas en gatos, éstas no han podido ser evaluadas y no son prácticas para ser administradas con las formulaciones actualmente disponibles (tabletas) de 75 mg aprobadas para uso humano.

En las personas, el clopidogrel es absorbido con rapidez, con una biodisponibilidad aproximada del 50%. La presencia de alimento no altera la absorción. El clopidogrel presenta un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas en las personas y es hidrolizado con rapidez a metabolitos inactivos derivados del ácido carboxílico, que son excretados por heces y orina. El 2% de la droga presenta uniones covalentes con las plaquetas y tiene una vida media de eliminaciónde 11 días.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se encontró información específica para gatos. En las personas, está contraindicado en pacientes con patologías hemorrágicas activas o con hipersensibilidad conocida a la droga.

Efectos adversos

El clopidogrel parece ser bien tolerado por los gatos pero los animales tratados fueron pocos. Algunos gatos pueden vomitar o desarrollar anorexia; la administración de la droga con alimento puede aliviar este problema.

En las personas, los principales efectos adversos registrados han estado relacionados con la hemorragia. En un impotante estudio preclínico, importantes hemoragias ocurrieron en aproximadamente el 2% de los pacientes tratados. El uso de la aspirina con el clopidogrel puede aumentar esta incidencia. La erupción cutánea y los efectos gastrointestinales (diarrea) son hallazgos que han sido documentados. Rara vez se ha observado púrpura trombocitopénica trombótica; el inicio puede ocurrir después de un corto período de tratamiento (menos de 2 semanas).

Seguridad en reproducción y lactancia

En ratas y conejas preñadas, dosis 65 y 78 veces superiores, respectivamente, a la dosis de las personas (comparación en base a mg/m²) no causaron efectos teratogénicos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

En las ratas, el clopidogrel o sus metabolitos son distribuidos en la leche. Aunque es probable que su uso sea seguro en pacientes veterinarios en lactación, hay que comparar los posibles riesgos hacia las crías lactantes antes de permitir que los pacientes que están recibiendo la droga amamanten a sus crías, o utilizar sustitutos lácteos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se dispone de poca información. La dosis letal para la administración oral para ratones y ratas fue 1500 mg/kg y 2000 mg/kg (460 veces la dosis para una persona adulta, basada en mg/m²), respectivamente. Los signos tóxicos agudos pueden incluir hemorragia y

vómitos. Cuando se requiere una rápida reversión, se sugiere la realización de transfusiones plaquetarias.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clopidogrel, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ASPIRINA. Aumenta el riesgo de hemorragia; sin embargo, muchas personas toman ambos medicamentos.
- HEPARINA, HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR. El clopidogrel parece ser seguro en su uso junto con heparina (tanto la no fraccionada como la de bajo peso molecular).
- AINE. Aumentan el riesgo de hemorragia; el clopidogrel puede interferir con su metabolismo.
- FENITOÍNA. El clopidogrel puede interferir con su metabolismo.
- TORSEMIDA. El clopidogrel puede interferir con su metabolismo.
- WARFARINA. Aumenta los riesgos de hemorragia; el clopidogrel puede interferir con su metabolismo.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna observada.

Posologías

FELINOS:

Para prevenir la formación de trombos:

a) 18,75 mg (en la práctica,1/4 tableta de 75 mg) oral, 1 vez por día (Hogan, 2006).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (vómitos, sangrado).

Información al cliente

- Puede ser administrado más allá de la presencia o no de alimento.
- Los posibles efectos adversos incluyen vómitos, falta de apetito o sangrado.
- Si se presentan vómitos, administrarlo con comida.
- Informar al veterinario acerca de cualquier hemorragia o materia fecal alquitranada o negra.

Química/Sinónimos

El bisulfato de clopidogrel, una tienopiridina, se presenta como un polvo blanco-blanquecino, prácticamente insoluble en agua a pH 7, pero libremente soluble a pH 1.

El clopidogrel también puede ser conocido como: SR-259990C, PCR-4099 o clopedogreli. Los nombres comerciales registrados internacionalmente incluyen: Antiplaq, Clodian, Cloflow, Clopact, Clopivas, Clopod, Iscover, Iskimil, Nabratin, Noklot, Plavix®, Pleyar o Troken.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben almacenarse a 25 °C; se permiten temperaturas de 15-30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clopidogrel (como bisulfato) (tabletas): 75 mg (como base); *Plavix*® (Bristol-Myers Squibb); (Rx).

CLOPROSTENOL SÓDICO

Estrumate®

PROSTAGLANDINA (CLASE F)

Consideraciones al recetar

- Prostaglandina sintética de la clase F usada en los bovinos para inducir la luteólisis o el aborto, tratar la piómetra y la endometritis, etc.
- ▶ Contraindicaciones: preñez (cuando no se desea el aborto o el parto inducido).
- Puede causar efectos adversos tipo colinérgicos en los perros.
- No administrar por vía IV.
- Las mujeres embarazadas no deben manipular esta droga; tampoco las personas con asma o las mujeres en plenitud reproductiva.

Usos/Indicaciones

El cloprostenol está aprobado para su uso en bovinos para carne y lecheros para inducir la luteólisis. El fabricante lo recomienda para los estros no observados o no detectados en vacas que están ciclando normalmente, piómetra y endometritis crónica, expulsión de fetos momificados, quistes luteales, abortos inducidos después de servicios no deseados y sincronización de celo y ovulación para servicios controlados.

El cloprostenol ha sido usado en perras para la terminación de la preñez y el tratamiento de la piómetra abierta. El uso de cloprostenol para la piómetra es controvertido ya que algunos creen que el dinoprost ($PGF_{2\alpha}$) es más efectivo y tiene menos efectos adversos.

Farmacología/Acciones

La prostaglandina $F_{2\alpha}$ y sus análogos (cloprostenol y fluprostenol) son poderosos agentes luteolíticos. Éstos causan una rápida involución del cuerpo lúteo y detienen su actividad secretoria. También tienen un efecto estimulante directo sobre la musculatura lisa del útero causando su contracción y un efecto relajante sobre el cérvix.

En los animales que ciclan normalmente, el estro ocurrirá en la mayoría de los casos 2 a 5 días después del tratamiento. En los bovinos preñados tratados entre los días 10 y 150 de la gestación, el aborto se producirá 2-3 días después de la inyección.

Farmacocinética

No se ha encontrado información sobre la farmacocinética de esta droga.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No debe ser administrado a animales preñados cuando el aborto no es deseado.

Las mujeres con embarazo a término y las personas con asma u otras enfermedades respiratorias deben tener extremo cuidado cuando manejan el cloprostenol ya que la droga puede inducir aborto o broncoconstricción aguda. Esta droga se absorbe con facilidad a través de la piel, la que debe ser lavada de inmediato con agua y jabón.

No administrar por vía IV.

Efectos adversos

El fabricante no expone efectos adversos para este producto cuando se usa en la forma que está aprobada. Si se emplea después del

5^{to} mes de gestación, aumenta el riesgo de distocia y disminuye la eficacia.

En los caninos, el cloprostenol puede causar incremento de la salivación, taquicardia, aumento de la micción y la defecación, reflejo faríngeo, vómitos, ataxia y depresión leve. El tratamiento previo con una droga anticolinérgica (como la atropina) puede reducir la gravedad de estos efectos.

Seguridad en reproducción y lactancia

El cloprostenol está contraindicado en animales preñados cuando no se desea el aborto o la inducción del parto.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El fabricante menciona que ante una dosis de 50 y 100 veces la recomendada, las vacas pueden mostrar signos de malestar, saliva espumosa en la boca y disminución de la bajada de la leche.

La sobredosis del cloprostenol o de otras prostaglandinas sintéticas análogas de la PGF $_{2\alpha}$ en los pequeños animales puede provocar shock y muerte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cloprostenol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ AGENTES OXITÓCICOS, OTROS. La actividad puede ser aumentada por el cloprostenol.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la piómetra a cuello abierto:

- a) 1-5 μg/kg (0,001-0,005 mg/kg) (no se especifica la vía), 1 vez por día. Puede requerir hasta 2-3 semanas de tratamiento. Cuando comienza la terapia, empezar con la mitad de la dosis normal e ir alcanzando gradualmente la dosis completa en 2-3 días (Romagnoli, 2002a).
- b) Cloprostenol 1 µg/kg SC (no durante la alimentación) cada 5 días durante 15 días (si no se cura antes) junto con aglepristona 10 mg/kg SC cada 5 días hasta la cura. Administrar Clavamox® 12,5 mg/kg oral 2 veces por día y la hidratación de soporte durante todo el tratamiento, si está indicada (Threlfall, 2006).

Para la terminación de la preñez:

- a) 1-2,5 μg/kg SC 1 vez por día durante 4-7 días ha sido exitoso para terminar la preñez en perras después del día 30 de gestación (Davidson, 2004c).
- b) 1-2,5 μg/kg SC cada 48 horas, 3 aplicaciones. En la dosis más alta (2,5 μg/kg) parece ser muy efectiva comenzando el tratamiento el día 30 de gestación. La administración de drogas anticolinérgicas (por ej., atropina) 15 minutos antes del producto parece disminuir los efectos adversos (Romagnoli, 2006a).

BOVINOS:

Para el tratamiento de la piómetra:

- a) 500 mg IM (hasta el 97% de eficacia) (McCormack, 1986). Para la piómetra o la endometritis crónica, fetos momificados (se puede requerir asistencia manual para extraerlos por vagina), quistes lúteos:
- a) 500 μg IM (prospecto del producto; Estrumate® Miles/Mobay).

Para el estro no observado o no detectado en vacas con ciclicidad ovárica continua y un cuerpo lúteo maduro:

a) 500 µg IM; el estro debe comenzar en 2-5 días, en cuyo momento el animal puede ser inseminado. Si la detección del estro no es posible o no es práctica, el animal puede ser inseminado a las 72 y las 96 horas posteriores a la invección (prospecto del producto; Estrumate® -Miles/Mobay).

Para producir aborto, desde 1 semana después del servicio hasta, aproximadamente, el día 150 de gestación:

a) 500 µg IM; en general, el aborto ocurre en 4-5 días después de la inyección (prospecto del producto; Estrumate® -Miles/Mobay).

Para un servicio controlado:

a) Método de una inyección: usar sólo animales con cuerpos lúteos maduros. Examinar por tacto rectal para determinar la madurez del cuerpo lúteo, la normalidad anatómica y la falta de preñez. Administrar 500 µg de cloprostenol IM. El estro debería ocurrir en 2-5 días. Inseminar en el tiempo usual después de detectar el estro o inseminar 1 vez a las 72 horas posteriores a la inyección o 2 veces a las 72 y las 96 horas posinyección.

Método de dos inyecciones: examinar por tacto rectal para determinar si el animal es anatómicamente normal, no está preñado y cicla normalmente. Administrar 500 µg IM. Repetir la dosis 11 días más tarde. El estro debería ocurrir en 2-5 días después de la segunda inyección. Inseminar en el tiempo usual después de la detección del estro o inseminar 1 vez a las 72 horas posteriores a la segunda inyección o 2 veces a las 72 y 96 horas después de la segunda inyección.

Los animales que evidencian estro después de la primera inyección pueden ser inseminados en el tiempo usual tras la detección del estro.

Cualquier programa de servicio controlado debe completarse por medio de la observación de las vacas y la reinseminación o servicio manual después del retorno del estro, o ponerlas con toros activos 5 a 7 días después de la última inyección de cloprostenol para cubrir a cualquier animal que muestre retorno del estro (prospecto del producto; Estrumate® - Miles/Mobay).

EQUINOS:

Para causar aborto antes del 12º día de gestación:

a) 100 μg IM; más efectivo en los días 7 u 8 posteriores al estro. La mayoría de las yeguas retornarán al estro dentro de los 5 días (Lofstedt, 1986).

PORCINOS:

Para inducir el parto en las marranas:

a) 175 µg IM; dar 2 días antes o menos de la fecha anticipada de parto. Éste ocurrirá en aproximadamente 36 horas después de la inyección (Pugh, 1982).

■ OVINOS/CAPRINOS:

Para inducir el parto:

a) 62,5-125 µg IM el día 144 de gestación en la mañana temprano. La expulsión se producirá a las 30-35 horas después de la inyección. Mantener a las cabras en su ambiente usual y minimizar las molestias adyacentes (Williams, 1986).

Información al cliente

■ El cloprostenol debe ser usado por personas que estén familiarizadas con su empleo y precauciones.

- Las mujeres embarazadas, las personas asmáticas y aquellos con enfermedad bronquial deben manipular este producto con extrema cautela.
- Ante cualquier exposición accidental de la piel, ésta deberá ser lavada de inmediato.

Química/Sinónimos

El cloprostenol sódico, una prostaglandina clase F sintética, se presenta como un polvo blanco-blanquecino, amorfo, higroscópico. Es libremente soluble en agua y en alcohol. La potencia del producto disponible en el comercio es expresada en términos de cloprostenol.

El cloprostenol sódico es también conocido como: ICI-80996. Estrumate® o estroPLAN®.

Almacenamiento/Estabilidad

El cloprostenol sódico debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C); protegerlo de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Cloprostenol sódico (inyectable) equivalente a 250 µg/ml en frascos con 20 ml; Estrumate® (Schering-Plough); estroPLAN® Injection (Pharmacia & Upjohn); (Rx). Aprobado para su uso en bovinos para carne y lecheros. No se requiere tiempo de retiro previo a la faena o al ordeñe; no se han publicado tolerancias específicas para los residuos del cloprostenol.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

CLORACEPATO DIPOTÁSICO

Tranxene-SD®, Gen-Xene®

BENZODIACEPINA

Consideraciones al recetar

- ▶ Ansiolítico, sedante-hipnótico y anticonvulsivante benzodiacepínico utilizado en perros y gatos.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a las benzodiacepinas, glaucoma de ángulo cerrado o importante enfermedad hepática significativa.
- Usar con extrema cautela en animales agresivos (en especial en la agresividad inducida por miedo).
- Puede exacerbar la miastenia gravis.
- ▶ Puede interactuar con el fenobarbital.
- ▶ Efectos adversos: sedación y ataxia son los más prevalentes.

Usos/Indicaciones

El cloracepato ha sido utilizado en los perros como anticonvulsivante adyuvante (por lo general junto con fenobarbital) y en el tratamiento de los desórdenes de la conducta, principalmente en aquellos relacionados con la ansiedad y la fobia. En los perros, se ha descrito el desarrollo de tolerancia a los efectos anticonvulsivantes con menor rapidez que el clonazepam.

Es una droga que puede ser útil como ansiolítico en los gatos.

Farmacología/Acciones

Los niveles subcorticales (principalmente límbico, talámico e hipotalámico) del SNC son deprimidos por el cloracepato y otras benzodiacepinas produciendo, de esta manera, los efectos ansiolíticos, sedantes, relajantes del músculo esquelético y anticonvulsivantes. El mecanismo de acción exacto es desconocido, pero los mecanismos postulados incluyen: antagonismo de la serotonina, aumento de la liberación y/o facilitación de la actividad del ácido γ-aminobutírico (efecto GABAérgico), y disminución de la liberación o del recambio de la acetilcolina en el SNC. Se han encontrado receptores específicos para las benzodiacepinas en células mamíferas del cerebro, los riñones, el hígado, los pulmones y el corazón. En todas las especies estudiadas, no se hallaron tales receptores en la sustancia blanca.

Farmacocinética

En los perros, los niveles séricos máximos de cloracepato se presentan en la mayoría de los casos en 1-2 horas. El volumen de distribución es 1,8 L/kg, después de múltiples dosis. El cloracepato se metaboliza a nordiazepam y otros metabolitos. El nordiazepam es activo y tiene una vida media muy prolongada (en las personas, hasta 100 horas). En los perros, las preparaciones de liberación sostenida no ofrecen una ventaja farmacocinética sobre las preparaciones sin liberación sostenida (Brown y Forrester, 1989).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El cloracepato está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a esta o a otra benzodiacepina, tienen una importante disfunción hepática o un glaucoma de ángulo estrecho. Debe ser usado con cuidado, si es que se usa, en pacientes agresivos, ya que puede desinhibir la ansiedad que ayudaba a impedir que estos animales desarrollen una conducta agresiva. Las benzodiacepinas exacerban la miastenia gravis.

Emplear con cuidado en perros que muestran agresión inducida por miedo; estas drogas pueden hacer, en realidad, que los perros ataquen.

Efectos adversos

En los perros, los efectos adversos observados con mayor frecuencia incluyen sedación y ataxia. Estos efectos parecen ocurrir con poca frecuencia, son leves y, por lo general, transitorios. Puede presentarse dependencia física y la suspensión abrupta de la droga puede precipitar convulsiones.

En los gatos, el cloracepato puede causar sedación, ataxia y necrosis hepática aguda.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro durante la preñez no ha sido establecido; en conejas y ratas se han observado efectos teratogénicos similares a los de las benzodiacepinas. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

El nordiazepam se distribuye en la leche y puede afectar a las crías en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se usa solo, la sobredosis de cloracepato por lo general se limita a una depresión importante del SNC (confusión, coma, disminución de los reflejos, etc.). El tratamiento de la sobredosis oral significativa consiste en protocolos estándares de extracción y/o unión-quelación de la droga en el intestino y las medidas de soporte sistémicas. El uso de analépticos (estimulantes del SNC tales como cafeína, anfetaminas, etc.) no suele ser recomendado. El flumacenil puede ser considerado para aquellas sobredosis muy importantes.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cloracepato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (itraconazol, ketoconazol, etc.). Pueden aumentar los niveles.
- CIMETIDINA. Puede aumentar el metabolismo de las benzodiacepinas.
- DEPRESORES DEL SNC. Si el cloracepato es administrado junto con otros depresores del SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos, etc.) pueden ocurrir efectos aditivos.
- ERITROMICINA. Puede disminuir el metabolismo de las benzodiacepinas.
- FENOBARBITAL. Si se usan juntos en el tratamiento de las convulsiones en perros, interactúan uno con otro. El cloracepato (en especial en altas concentraciones séricas) puede aumentar los niveles séricos del fenobarbital, en particular si se agrega a pacientes que han recibido este último durante un lapso prolongado. Con el tiempo, los niveles de cloracepato pueden disminuir, conduciendo a una reducción de los niveles del fenobarbital.
- FENITOÍNA. Puede disminuir la concentración del cloracepato.
- RIFAMPINA. Puede inducir a las enzimas microsomales hepáticas y disminuir así los efectos farmacológicos de las benzodiacepinas.

Consideraciones de laboratorio

- Las benzodiacepinas pueden disminuir la captación tiroidea de I¹²³ o I¹³¹.
- El cloracepato puede aumentar los valores séricos de fosfatasa alcalina y de colesterol; la importancia clínica no está clara.

Posologías

CANINOS:

Como medicación adyuvante en el tratamiento de las convulsiones:

- a) En combinación con fenobarbital: cloracepato 1-2 mg/kg/12 horas oral, pero puede ser necesario dividirlo en tres tomas diarias, para minimizar los efectos adversos y mantener los niveles terapéuticos (Boothe, 1999).
- b) En combinación con fenobarbital: cloracepato 0,5-1 mg/kg/8 horas oral. No se obtiene ventaja alguna usando los productos de liberación sostenida por sobre las cápsulas o las tabletas regulares. Puede afectar los niveles de fenobarbital; controlar 2 y 4 semanas más tarde (Thomas, 2000).
- c) 1-2 mg/kg/12 horas oral (Podell, 2006a).
- d) 2-4 mg/kg oral 2 veces por día; algunos perros pueden requerir 3 tomas diarias (Dowling, 2003c).
- e) Como agente de tercera línea: 1-2 mg/kg/8-12 horas oral (Quesnel, 2001).
- f) Para el manejo de las convulsiones agrupadas: inmediatamente después del primer ataque convulsivante, administrar cloracepato 0,5-2 mg/kg 2-3 veces por día durante las siguientes 48-96 horas y luego detener la administración de la droga. Puede ser usado como agregado al tratamiento de mantenimiento ya existente, pero sólo durante el momento de la actividad convulsivante y no como terapia de mantenimiento (Hoskins, 2005c).

Como tratamiento advuvante para miedos y fobias:

- a) 11,25-22,5 mg/perro oral 1-2 veces por día (se recomienda el producto de liberación sostenida - Tranxene®-SD) (Marder, 1991).
- b) Usando el producto de liberación sostenida (Tranxene®-SD) se administra por vía oral, en un comienzo 22,5 mg para los perros de gran talla, 11,25 mg para los medianos y 5,6 mg para los de pequeña talla; luego, ajustar la dosis según sea la respuesta (Shull-Selcer y Stagg, 1991).
- c) 0,55-2,2 mg/kg oral, según sea necesario hasta un intervalo de 8 horas; ajustar hasta alcanzar sedación clínica; la dosis puede tener variaciones individuales (Reisner y Houpt, 2000).
- d) 0,2-1 mg/kg/12-24 horas oral (Virga, 2002).

FELINOS:

Como ansiolítico o para conductas compulsivas:

a) 0,2-0,5 mg/kg/12-24 horas oral (Virga, 2002).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Un factor importante en la falla del tratamiento anticonvulsivante es la falta de cumplimiento del propietario con la prescripción dada; es muy importante administrar el producto en forma regular.
- No detener la administración de la droga en forma abrupta, va que pueden ocurrir convulsiones; contactar con el veterinario para recibir las pautas para suspender el tratamiento.
- Gatos: si el paciente evidencia falta de apetito, vómitos o se ponen amarillas las partes blancas del ojo, contactar de inmediato con el veterinario.

Química/Sinónimos

El cloracepato dipotásico, un ansiolítico, sedante-hipnótico anticonvulsivante derivado de las benzodiacepinas, se presenta como un fino polvo amarillo claro que es muy soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol.

Puede también ser conocido como: Abbott-35616, AH-3232, 4306-CB, ácido cloracépico, dikalii clorazepas o clorazepato de potasio; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

El cloracepato dipotásico es inestable en presencia de agua. Se ha recomendado mantenerlo con paquetes absorbentes de humedad dentro del envase original de las cápsulas o las tabletas y considerar el agregado de un absorbente de humedad adicional cuando se expende una gran cantidad de tabletas o cápsulas a un cliente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cloracepato dipotásico (tabletas) (monodosis, de liberación sostenida): 11,25 y 22,5 mg; Tranxene-SD® Half-Strength (Abbott); (Rx); C-IV.

Cloracepato dipotásico (tabletas): 3,75, 7,5 y 15 mg; Tranxene® T-tab (Ovation); genéricos; (Rx; C-IV).

CLORAMBUCILO

Leukeran®

INMUNOSUPRESOR/ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Inmunosupresor y antineoplásico derivado de la mostaza nitrogenada.
- Usado para enfermedades autoinmunes graves en gatos (por ej., enfermedad intestinal inflamatoria, pénfigo, etc.) ya que es menos tóxico que la ciclofosfamida o la azatioprina en esta especie.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad al clorambu-
- ▶ Cuidado: mielosupresión preexistente, infección.
- ▶ Posibles efectos teratogénicos.
- ▶ Efectos adversos principales: mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.

Usos/Indicaciones

El clorambucilo puede ser útil en varias enfermedades neoplásicas, incluyendo la leucemia linfocítica, el mieloma múltiple, la policitemia vera, la macroglobulinemia y el adenocarcinoma ovárico. Puede también ser beneficioso como tratamiento adyuvante en algunas enfermedades inmunomediadas (por ej., glomerulonefritis, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis no erosiva o enfermedades cutáneas inmunomediadas). Se lo ha encontrado beneficioso como un tratamiento rutinario para el pénfigo foliáceo y para el complejo granuloma eosinofílico felino grave debido a la falta relativa de toxicidad de la droga en gatos y a su eficacia.

Farmacología/Acciones

El clorambucilo es un antineoplásico/inmunosupresor alquilante inespecífico del ciclo celular. Su actividad citotóxica se apoya en la formación de enlaces con el ADN celular.

Farmacocinética

El clorambucilo es absorbido con rapidez y casi en su totalidad después de la administración oral; los niveles máximos ocurren en alrededor de 1 hora. Tiene un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas. A pesar de que no se sabe si cruza la barrera hematoencefálica, se han comunicado efectos colaterales neurológicos. El clorambucilo cruza la placenta pero no se sabe si ingresa a la leche materna. Es extensamente metabolizado en el hígado, principalmente a ácido fenilacético mostaza, el cual es activo. Este metabolito es metabolizado a otros que son excretados en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El clorambucilo está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a la droga o han demostrado resistencia a sus efectos. Debe ser usado con cautela en pacientes con mielosupresión o infección preexistentes o que son susceptibles a la mielosupresión o la infección.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos comúnmente asociados con el tratamiento con clorambucilo son la mielosupresión (manifestada por anemia, leucopenia y trombocitopenia) y la toxicidad gastrointestinal. Una mayor posibilidad de toxicidad se produce con dosis más altas. Esto puede ocurrir gradualmente, presentándose

el nadir dentro de los 7-14 días de comenzado el tratamiento. Por lo general, la recuperación lleva 7-14 días. Una grave mielosupresión puede conducir a una pancitopenia que puede llevar muchos meses a años para la recuperación. La alopecia y el crecimiento demorado del pelo caído son hallazgos documentados en los perros; los Caniches y el Kerry blue son las razas afectadas con mayor frecuencia.

En las personas, se ha documentado el desarrollo de displasia broncopulmonar con fibrosis pulmonar y de nefropatía por ácido úrico. Estos efectos son poco frecuentes y, por lo general, están asociados con tratamientos con alta dosis y realizados durante tíempo prolongado. La hepatotoxicidad ha sido registrada con poca frecuencia en las personas.

Seguridad en reproducción y lactancia

El potencial teratogénico del clorambucilo está mal documentado, pero podría causar varias anormalidades fetales. En general, se recomienda evitar el uso de la droga durante la preñez pero debido a la importancia de las enfermedades tratadas con el clorambucilo, se deben considerar los posibles beneficios hacia la madre. El clorambucilo causa infertilidad irreversible en los hombres, en particular cuando es administrado en una etapa prepúber y durante la pubertad. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), esta droga es clasificada dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento sobrepasan con claridad a los riesgos.)

Sobredosificación/Toxicidad

La $\rm DL_{50}$ oral en ratones es 123 mg/kg. Ha habido experiencia limitada con sobredosis aguda en las personas. Dosis de hasta 5 mg/kg produjeron toxicidad neurológica (convulsiones) y pancitopenia (nadir a las 1-6 semanas posteriores a la ingestión). Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas a largo plazo. El tratamiento debe consistir en el vaciamiento intestinal, cuando sea apropiado (tener cuidado de un rápido cambio del estado neurológico si se inducen los vómitos). Controlar el hemograma, varias veces por semana durante varias semanas, posterior a la sobredosis, pudiendo ser necesario el tratamiento con componentes sanguíneos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clorambucilo, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS MIELOSUPRESORAS (por ej., otras drogas antineoplásicas, cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina). El efecto mielosupresor puede ser aditivo.
- DROGAS INMUNOSUPRESORAS (por ej., azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, corticosteroides). El uso junto con otras drogas inmunosupresoras puede aumentar el riesgo de infección.

Consideraciones de laboratorio

El clorambucilo puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico. Se puede necesitar la administración de drogas tales como alopurinol para controlar la hiperuricemia en algunos pacientes.

Posologías

Para más información sobre el uso del clorambucilo como parte de protocolos quimioterápicos, dirigirse a los protocolos encontrados en el Apéndice o a otros protocolos/dosis hallados en numerosas referencias, incluyendo: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th Ed. (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd Edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th Edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd Ed. (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante (como inmunosupresor) de la glomerulonefritis:

 a) 0,1-0,2 mg/kg oral 1 vez por día o día por medio (Vaden y Grauer, 1992).

Para el tratamiento adyuvante de las neoplasias linforreticulares, macroglobulinemia y policitemia vera:

- a) 2-6 mg/m² oral, 1 vez por día o día por medio (Jacobs, Lumsden y col., 1992).
- b) Para el primer nivel de tratamiento de perros con linfoma, en el cual los clientes no pueden permitirse o no aceptarán la quimioterapia combinada debido a los riesgos de toxicidad: la prednisona sola (40 mg/m²/día oral durante 7 días y luego día por medio) o en combinación con clorambucilo 6-8 mg/m² oral día por medio. Realizar un hemograma completo cada 2-3 semanas (Ogilvie, 2006).
- c) Para la enfermedad linfoproliferativa; macroglobulinemia: 2-4 mg/m² oral cada 24-48 horas (Gilson y Page, 1994).

Para la leucemia linfocítica crónica:

 a) 20 mg/m² oral cada 1-2 semanas o 6 mg/m² oral diarios (Vail y Ogilvie, 1994).

Para el tratamiento del complejo pénfigo:

- a) Prednisona: 2-4 mg/kg oral dividido en 2 tomas diarias con clorambucilo 0,2 mg/kg/24-48 horas (Helton-Rhodes, 1994).
- b) Usado en combinación con corticosteroides. Clorambucilo 0,1-0,2 mg/kg 1 vez por día en un primer momento hasta observar una notoria mejoría (o una mejoría del 75%) de los signos clínicos (puede llevar 4-8 semanas); luego se comienza con el esquema de día por medio y se lo mantiene durante varias semanas. Si no hay exacerbación, ir disminuyendo alternadamente los corticosteroides y el clorambucilo hasta la dosis más baja posible (White, 2000).

Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad intestinal inflamatoria:

a) 1,5 mg/m² oral día por medio (Marks, 2007b).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad intestinal inflamatoria:

a) Como una segunda elección (los corticosteroides son la primera elección) o para la enfermedad intestinal inflamatoria refractaria o grave: los gatos con más de 4 kg: 2 mg totales oral cada 48 horas (día por medio) durante 2-4 semanas y luego ir disminuyendo gradualmente hasta la dosis efectiva más baja (2 mg/gato cada 72-96 horas; cada 3-4 días). Los gatos con menos de 4 kg comienzan con 2 mg totales cada 72 horas (cada 3 días) (Moore, 2004).

- b) 15 mg/m² 1 vez por día durante 4 días consecutivos; repetirlo cada 3 semanas (en combinación con prednisolona). Este esquema parece ser efectivo para el manejo de gatos con enfermedad intestinal inflamatoria grave o con linfoma intestinal. Como alternativa, se puede dar una dosis de 2 mg totales cada 4 días por tiempo indefinido (Marks, 2007b).
- c) Para la enteritis linfocítica/plasmocítica: el clorambucilo es algunas veces útil en gatos que no responden a la dieta, la prednisolona y el metronidazol; hay poca experiencia pero parecería que debe ser administrado junto con la prednisolona. Hay dos métodos para la dosificación: 1) dosis inicial de 2 mg/m2 oral durante 4-7 días y luego disminuir a 1 mg/m² durante 7 días. Si los signos clínicos van disminuyendo, continuar la dosificación diaria pero semana por medio; es común que estos pacientes desarrollen anemia. 2) En los gatos grandes (más de 3 kg) administrar 2 mg totales oral 2 veces por semana; para los gatos de menor peso dar 1 mg total oral 2 veces por semana. Si hubiese una respuesta clínica, la misma ocurrirá en 4-6 semanas, después de lo cual la dosis de la droga debe ser disminuida gradualmente hasta alcanzar la dosis efectiva inferior. Controlar el hemograma en cualquier momento en que el gato parezca sentirse mal (Willard, 2006a).

Para el tratamiento adyuvante del complejo pénfigo:

- a) Prednisolona: 2-4 mg/kg oral dividido en 2 tomas diarias junto con clorambucilo 0,2 mg/kg/24-48 horas (Helton-Rhodes, 1994).
- b) Para el pénfigo foliáceo generalizado: si los gatos tienen una mala respuesta a la prednisolona como único agente se puede agregar clorambucilo 0,1-0,2 mg/kg/24-48 horas oral; hay un lento inicio de su acción y puede causar mielosupresión (Hillier, 2006f).

Para el tratamiento adyuvante de la peritonitis infecciosa felina:

a) Prednisolona 4 mg/kg oral 1 vez por día, junto con clorambucilo 20 mg/m² cada 2-3 semanas (Weiss, 1994).

Para la leucemia linfocítica crónica:

a) Clorambucilo 2 mg/m² oral día por medio o 20 mg/m² semana por medio; con o sin prednisolona 20 mg/m2 oral día por medio. Los autores mencionan que han tenido mayor éxito con la dosis más alta en un esquema de semana por medio (Peterson y Couto, 1994).

Para la leucemia linfocítica:

a) Clorambucilo 6 mg/m² (2 mg para un gato de 5,3 kg) oral día por medio y prednisolona 5 mg/gato/día. Suplementar con cobalamina (1 ml SC cada 2-3 semanas) y folato complejo vitamina B (Simpson 2003a).

Para el pénfigo foliáceo o el complejo granuloma eosinofílico felino (en combinación con corticosteroides):

a) 0,1-0,2 mg/kg (por lo general, ½ tableta de 2 mg o 1 mg) 1 vez por día en un primer momento hasta obervar notoria mejoría (o una mejoría del 75%) de los signos clínicos (puede llevar 4-8 semanas). Luego pasar a un esquema de día por medio y mantenerlo durante varias semanas. Si no hay exacerbación, ir disminuyendo alternadamente la dosis del clorambucilo y de los corticosteroides hasta el nivel más bajo posible. La mayoría de los gatos pueden ser mantenidos con esteroides en un esquema de día por medio solamente (White, 2000).

Para el prurito idiopático cuando nada trabaja bien:

a) 0,2 mg/kg/24-48 horas oral. Controlar de cerca durante el tratamiento (Hnilica, 2003c).

EQUINOS:

Para el tratamiento adyuvante del linfoma, usando el protocolo LAP:

a) Arabinósido de citosina: 200-300 mg/m² SC o IM 1 vez cada 1-2 semanas; clorambucilo 20 mg/m2 oral cada 2 semanas (alternando con arabinósido de citosina) y prednisona 1,1-2,2 mg/kg oral día por medio. Si este protocolo no es efectivo (no se observa respuesta en 2-4 semanas) agregar vincristina 0,5 mg/m2 IV 1 vez por semana. Los efectos colaterales son poco frecuentes (Couto, 1994).

Controles

- Eficacia.
- Hemograma con recuento plaquetario 1 vez por semana (o cuando el paciente está estable, hacerlo semana por medio) durante el tratamiento; una vez lograda la estabilidad, los perros pueden ser controlados a intervalos mensuales. Si hay un recuento de neutrófilos inferior a 3000/µl, suspender la administración de la droga hasta la recuperación y luego retomar reduciendo la dosis en un 25% o aumentar el intervalo de dosificación.
- Ácido úrico, enzimas hepáticas; si es necesario.

Información al cliente

■ Los clientes deben comprender la importancia de la administración de clorambucilo tal como fuera indicado e informar de inmediato cualquier signo asociado con toxicidad (por ej., sangrado anormal, formación de moretones, micción, depresión, infección, acortamiento de la ventilación, etc.).

Química/Sinónimos

El clorambucilo, un agente antineoplásico derivado de la mostaza nitrogenada, se presenta como un polvo ligeramente granuloso y blanquecino. Es muy poco soluble en agua.

El clorambucilo también puede ser conocido como: CB-1348, NSC-3088, WR-139013, clorambucilum, cloraminofeno, clorbutino, Chloraminophene®, Leukeran® o Linfolysin®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de clorambucilo deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados resistentes al paso de la luz y bajo refrigeración (2-8 °C). Las tabletas pueden ser almacenadas a una temperatura máxima de 30 °C durante un lapso de hasta 1 semana. Después de la elaboración de las tabletas comerciales, se les asigna una fecha de vencimiento de 1 año.

Formas posológicas/Estados de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clorambucilo (tabletas): 2 mg; Leukeran® (GlaxoSmithKline); (Rx).

CLORANFENICOL, CLORANFENICOL, SUCCINATO SÓDICO DE

Chloromycetin®, Duricol®, Viceton®

ANTIBACTERIANO DE AMPLIO ESPECTRO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico de amplio espectro.
- Contraindicaciones: en animales destinados a consumo humano (prohibido).
- Extrema cautela/evitar su uso: desórdenes hematológicos preexistentes, preñez, neonatos, insuficiencia hepática, insuficiencia renal (gatos); uso IV en pacientes con insuficiencia cardíaca; el uso prolongado (más de 14 días) en gatos se debe hacer con cuidado.
- Puede ser necesario reducir la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o renal.
- ▶ Efectos adversos: gastrointestinales, posible agente mielosupresor, en especial a altas dosis y tratamiento prolongado.
- ▶ Posiblemente tóxico para las personas; quienes lo administran deben evitar el contacto directo.

Usos/Indicaciones

El cloranfenicol se emplea para varias infecciones en los pequeños animales y en los caballos, en particular en aquellas causadas por bacterias anaeróbicas. La FDA ha prohibido su uso en animales destinados para consumo debido a las implicancias en la salud pública humana.

Farmacologia/Acciones

Por lo general, el cloranfenicol actúa como bacteriostático pero en altas concentraciones o contra algunos microorganismos muy susceptibles puede ser bactericida. El cloranfenicol actúa uniéndose a la subunidad ribosomal 50S de las bacterias susceptibles impidiendo de esta forma la síntesis proteica en la bacteria. La eritromicina, la clindamicina, la lincomicina, la tilosina y otros se unen al mismo sitio pero, a diferencia de estas drogas, el cloranfenicol parece tener también afinidad por los ribosomas mitocondriales de las células mamíferas en rápida proliferación (por ej., las de la médula ósea), pudiendo dar lugar a una mielosupresión reversible.

El cloranfenicol tiene un amplio espectro contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas. Dentro de las bacterias aeróbicas gram positivas susceptibles se incluye a muchos estreptococos y estafilococos. También es efectivo contra algunas bacterias aeróbicas gramnegativas, como *Neisseria*, *Brucella*, *Salmonella*, *Shigella* y *Haemophilus*. Muchas bacterias anaeróbicas son sensibles al cloranfenicol, incluyendo *Clostridium*, *Bacteroides* (como *B. fragilis*), *Fusobacterium* y *Veillonella*. El cloranfenicol también tiene actividad contra *Nocardia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Rickettsia*.

Farmacocinética

El cloranfenicol es absorbido con rapidez después de la administración oral alcanzando el máximo nivel sérico en aproximadamente 30 minutos. La sal de palmitato en suspensión oral produce un nivel máximo en suero significativamente más bajo cuando se administra a gatos en ayunas. El succinato sódico se absorbe rápido y bien cuando es administrado por vía IM o SC en los animales y, al contrario de algunas recomendaciones, no necesita ser dada sólo por vía IV. El palmitato y el succinato sódico se hidrolizan en el tracto gastrointestinal y el hígado a la base.

El cloranfenicol es ampliamente distribuido por todo el cuerpo. Los niveles más altos se encuentran en el hígado y los riñones pero la droga alcanza niveles terapéuticos en la mayoría de los tejidos y líquidos, incluyendo los humores vítreo y acuoso y el líquido sinovial. La concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser hasta un 50% de la encontrada en el suero con las meninges no inflamadas y puede ser más alta cuando estas membranas están inflamadas. Puede transcurrir un lapso de 4-6 horas hasta que se logre el nivel máximo en LCR. La concentración de cloranfenicol en la próstata es de, aproximadamente, un 50% la del suero. Debido a que sólo pequeñas cantidades de la droga son excretadas sin cambio por la orina de los perros, el cloranfenicol puede no ser la mejor elección para las infecciones del tracto urinario inferior en esa especie. El volumen de distribución del cloranfenicol es 1,8 L/kg en el perro, 2,4 L/kg en el gato y 1,41 L/kg en los caballos. El 30-60% de la droga circulante está unida a las proteínas plasmáticas, ingresa a la leche y cruza la placenta.

En la mayoría de las especies, el cloranfenicol es eliminado principalmente por metabolismo hepático a través de mecanismos de glucuronidación. Sólo un 5-15% de la droga es excretada sin cambios por orina. El gato tiene poca capacidad para glucuronidar drogas y excreta el 25% o más por orina sin cambios.

La vida media de eliminación es 1,1-5 horas en los perros, menos de 1 hora en los potrillos y los ponies y 4-8 horas en los gatos. La vida media de eliminación en las aves es muy variable entre especies, entre 26 minutos en las palomas hasta casi 5 horas en las águilas y pavos reales.

El rango terapéutico sérico usual para el cloranfenicol es 5-15 $\mu g/ml$.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La FDA prohibe el uso del cloranfenicol en animales destinados a consumo humano.

El cloranfenicol está contraindicado en pacientes hipersensibles a la droga. Debido a la posibilidad de toxicidad hematopoyética, la droga debe ser usada con mucho cuidado, si es que se emplea, en pacientes con anormalidades hematológicas preexistentes, en especial anemia arregenerativa. La droga debe ser usada en pacientes con insuficiencia hepática sólo cuando no se disponga de otros antibióticos efectivos. El cloranfenicol debe suministrarse con cuidado en pacientes con deterioro de la función hepática o renal, ya que puede ocurrir el acúmulo de la droga. Estos pacientes pueden necesitar el ajuste de la dosis y se debe considerar el control de los niveles en sangre.

El cloranfenicol debe ser usado con cuidado en neonatos, en particular en gatitos. En los neonatos humanos, se ha producido el colapso circulatorio (también denominado el síndrome del bebé gris) con el uso del cloranfenicol, probablemente debido al acúmulo de niveles tóxicos secundario a la incapacidad para conjugar la droga o excretar con efectividad la ya conjugada.

Efectos adversos

A pesar de que la toxicidad del cloranfenicol en las personas ha sido muy discutida, la droga es considerada por la mayoría como de baja toxicidad en los animales de compañía adultos cuando es dosificada en forma apropiada.

El desarrollo de la anemia aplásica descrito en las personas no parece ser un problema significativo en los pacientes veterinarios; sin embargo, en todas las especies se presenta una mielosupresión (reversible) relacionada con la dosis, en especial con los tratamientos a largo plazo. Los signos tempranos de toxicidad medular pueden incluir la vacuolización de muchas de las células iniciales de las líneas mieloideas y eritroideas, linfocitopenia y neutropenia.

Otros efectos que pueden ser observados incluyen anorexia, vómitos, diarrea y depresión.

Se ha dicho que los gatos tienden a ser más sensibles al desarrollo de reacciones adversas al cloranfenicol que los perros, pero es probable que ésto se deba más al resultado de la vida media más prolongada de la droga en esta especie. Los gatos que reciben 50 mg/kg/12 horas durante 2-3 semanas desarrollan una alta incidencia de efectos adversos y deben ser controlados de cerca cuando es necesario realizar un tratamiento prolongado con dosis altas.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha determinado la seguridad del cloranfenicol para su uso durante la preñez. La droga puede disminuir la síntesis proteica en los fetos, en particular en la médula ósea. Sólo debe ser usada cuando los beneficios del tratamiento superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación de la seguridad de la droga en la gestación canina y felina (Papich, 1989), esta droga es clasificada dentro del grupo C (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento sobrepasan con claridad a los riesgos.)

Debido a que el cloranfenicol es encontrado en la leche de las personas a un 50% de los niveles séricos, la droga debe ser administrada con cautela en perras y gatas en lactancia, en particular dentro de la primera semana posparto.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a la posibilidad de una toxicidad medular importante, una gran sobredosis de cloranfenicol debe ser manejada con vaciamiento intestinal (usando los protocolos estándares). Para más información sobre la toxicidad del cloranfenicol, dirigirse a la sección Efectos adversos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cloranfenicol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios. (Nota: los gatos pueden ser particularmente susceptibles a los efectos del cloranfenicol sobre el metabolismo hepático de otras drogas.)

- DROGAS ANTIANEMIA (hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico). El cloranfenicol puede demorar la respuesta hematopoyética.
- ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos). Posible antagonismo.
- LIDOCAÍNA. El cloranfenicol puede demorar el metabolismo hepático.
- DROGAS MIELOSUPRESORAS (por ej., ciclofosfamida). Posible efecto aditivo sobre la mielosupresión.
- PENTOBARBITAL. El cloranfenicol prolonga la duración de la anestesia por pentobarbital en un 120% en los perros y en un 260% en los gatos.

- FENOBARBITAL. El cloranfenicol puede inhibir el metabolismo hepático y el fenobarbital puede disminuir la concentración del cloranfenicol.
- PRIMIDONA. Pueden presentarse anorexia y efectos neurológicos.
- PROPOFOL. El cloranfenicol puede prolongar la anestesia.
- RIFAMPINA. Puede disminuir los niveles séricos del cloranfenicol.

Consideraciones de laboratorio

 Se ha observado la presentación de glucosurias falsas positivas, pero la incidencia es desconocida.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 45-60 mg/kg/8 horas oral; 45-60 mg/kg/6-8 horas IM, SC o IV (USPC, 1990).
- b) 40-50 mg/kg/8 horas IV, IM, SC u oral; evitar su uso en los animales jóvenes, reproductores o preñados; evitar o reducir la dosis en los animales con insuficiencia hepática grave (Vaden y Papich, 1995).
- c) Para infecciones urinarias, de tejidos blandos localizadas o por rickettsias: 25-50 mg/kg/8 horas oral durante 7 días.
 Para infecciones sistémicas: 50 mg/kg/6-8 horas, oral, IV, IM o SC durante 3-5 días.
 - Para bacteriemias graves, sepsis: 50 mg/kg/4-6 horas IV, IM o SC durante 3 días (Greene y Watson, 1998).
- d) Para la fiebre maculada de las Montañas Rocosas: 15-20 mg/kg/8 horas oral, IM o IV durante 14-21 días (Sellon y Breitschwerdt, 1995).
- e) Para otitis infecciosas susceptibles: 50 mg/kg/8 horas oral (Rosenkrantz, 2006b).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 25-50 mg/kg/12 horas oral; 12-30 mg/kg/12 horas IM, SC o IV (USPC, 1990).
- b) 50 mg totales IV, IM, SC u oral cada 8 horas; evitar en animales jóvenes, reproductores o preñados; evitar o reducir la dosis ante una insuficiencia hepática grave (Vaden y Papich, 1995).
- Para las infecciones urinarias y aquellas en tejidos blandos localizadas: 50 mg/gato/12 horas, oral, durante 14 días.

Para infecciones sistémicas: 25-50 mg/kg/12 horas oral, IV, IM o SC durante 14 días o menos.

Para bacteriemia grave, sepsis: 50 mg/gato oral, IV, IM o SC cada 6-8 horas durante 5 días o menos (Greene y Watson, 1998).

CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 30-50 mg/kg/8-24 horas oral, SC, IM o IV (Ivey y Morrisey, 2000).
- Erizos: 50 mg/kg/12 horas oral; 30-50 mg/kg SC, IM, IV o IO cada 12 horas (Smith, 2000).
- c) Chinchillas: 30-50 mg/kg/12 horas oral, SC, IM (Hayes, 2000).
- d) Gerbos, cobayos, hámsteres, ratones, ratas: 20-50 mg/kg (como succinato) SC cada 6-12 horas) (Adamcak y Otten, 2000).
- e) Cobayos, para neumonías: 30-50 mg/kg/12 horas oral (Johnson, 2006d).

HURONES:

Para la colitis proliferativa:

- a) 10-40 mg/kg/8 horas oral durante 2 semanas o 50 mg/kg/12 horas oral durante 10 días (Fox, 1995).
- b) 50 mg/kg/12 horas oral durante 14-21 días (Johnson, 2006c). Para infecciones susceptibles:
- a) 50 mg/kg oral 2 veces por día (como palmitato; puede no estar disponible) o 50 mg/kg SC o IM 2 veces por día (como succinato) (Williams, 2000).

EQUINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 55 mg/kg/6 horas oral (Foreman, 1999).
- b) Cloranfenicol (succinato sódico): 25 mg/kg/8 horas IM (Baggot y Prescott, 1987).
- c) Potrillos: cloranfenicol (succinato sódico) 50 mg/kg IV cada 6-8 horas (usar intervalos de dosificación más prolongados en potrillos prematuros y en aquellos de menos de 2 días de edad) (Caprile y Short, 1987).
- d) 45-60 mg/kg/8 horas oral; 45-60 mg/kg/6-8 horas IM, SC o IV, (USPC, 1990).
- e) Potrillos: 20 mg/kg/4 horas oral o IV (Furr, 1999).
- f) Potrillos: cloranfenicol (succinato sódico) 25-50 mg/kg/4-8 horas IV; cloranfenicol (base o palmitato) 40-50 mg/kg/6-8 horas oral (Brumbaugh, 1999).

AVES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Cloranfenicol (succinato sódico): 80 mg/kg IM 2-3 veces por día, 50 mg/kg IV 3-4 veces por día.
 - Cloranfenicol (palmitato en suspensión) (30 mg/ml): 0,1 ml/30 g de peso, 3-4 veces por día. No usar como tratamiento inicial en infecciones que ponen en peligro la vida del animal. Usar la formulación parenteral si se presenta estasis en el buche (Clubb, 1986).
- b) Cloranfenicol (palmitato, en suspensión) (30 mg/ml): 75 mg/kg 3 veces por día; la absorción es errática pero es bien tolerada y eficaz en los pájaros de corta edad con infecciones entéricas que están siendo manejadas con dieta. Formará sedimento si se agrega al agua de bebida. (McDonald, 1989).
- c) Succinato: 50 mg/kg/8 horas IM o IV; palmitato: 75 mg/kg/8 horas oral (Hoeffer, 1995).
- d) Rátidas (no usar en el alimento): 35-50 mg/kg oral, IM, IV o SC, 3 veces por día durante 3 días (Jenson, 1998).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para la mayoría de las especies usando el succinato sódico: 20-50 mg/kg IM o SC durante un período de hasta 3 semanas. A menudo, el cloranfenicol es una buena elección inicial hasta obtener los resultados del antibiograma (Gauvin, 1993).
- b) 30-50 mg/kg/dia IV o IM, durante 7-14 dias (Lewbart, 2001).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos; el tratamiento a largo plazo debe asociarse con el control rutinario del hemograma.

Información al cliente

- NO DEBE ser usado en animales destinados a consumo humano.
- Hay evidencias de que las personas expuestas al cloranfenicol tienen un mayor riesgo de desarrollar una anemia aplásica fatal. Los productos deben ser manejados con cuidado. No inhalar el polvo y lavarse las manos después de manipular tabletas.
- Las tabletas trituradas o el contenido de las cápsulas tienen un gusto muy amargo y los animales pueden no aceptar la droga si se presenta de esta manera.

Química/Sinónimos

Originalmente aislado de Streptomyces venezuelae, el cloranfenicol es producido en la actualidad en forma sintética. Se presenta como finos cristales aciculares o como placas elongadas, blanco-grisáceas blanco-amarillentas, con un p K_a de 5,5. Es libremente soluble en alcohol y alrededor de 2,5 mg son solubles en 1 ml de agua a 25 °C.

El succinato sódico de cloranfenicol se presenta como un polvo blanco o ligeramente amarillento. Es libremente soluble tanto en agua como en alcohol. El producto inyectable comercialmente disponible contiene 2,3 mEq de sodio por gramo de cloranfenicol.

El cloranfenicol también puede ser conocido como: cloranfenicolum, chloranfenicol, kloramfenikol o laevomicetinum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas y las tabletas de cloranfenicol deben ser almacenadas en recipientes herméticos mantenidos a temperatura ambiente (15-30 °C). La suspensión oral de palmitato debe ser almacenada en recipientes bien cerrados y a temperatura ambiente, debiendo ser protegida de la luz y del congelamiento.

El succinato sódico en polvo para inyección debe ser almacenado a temperaturas inferiores a 40 °C, preferiblemente a 15-30 °C. Una vez reconstituido el producto con agua estéril, la solución es estable durante 30 días a temperatura ambiente y durante 6 meses si es congelada. La solución debe ser descartada si se pone turbia.

Las siguientes drogas y soluciones son compatibles con el cloranfenicol (como succinato sódico para inyección): todos los líquidos utilizados con frecuencia por la vía IV, sulfato de amikacina, aminofilina, ampicilina sódica (en jeringa, durante 1 hora), ácido ascórbico, cloruro/gluconato de calcio, cefalotina sódica, cefapirina sódica, colistimetatosódico, corticotropina, cianocobalamina, dimenhidrinato, clorhidrato de dopamina, sulfato de efedrina, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de hidroxicina, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lidocaína, sulfato de magnesio, bitartrato de metaraminol, meticilina sódica, clorhidrato de metildopa, succinato sódico de metilprednisolona, metronidazol (con o sin bicarbonato de sodio), nafcilina sódica, oxacilina sódica, oxitocina, penicilina G sódica/potásica, pentobarbital sódico, clorhidrato de fenilefrina (con o sin bicarbonato de sodio), fitonadiona, fracción de proteínas plasmáticas, cloruro de potasio, clorhidrato de promacina, clorhidrato de ranitidina, bicarbonato de sodio, tiopental sódico, clorhidrato de verapamilo y complejo vitamina B-vitamina C.

Las siguientes soluciones y drogas son incompatibles (o hay datos conflictivos al respecto) con el succinato sódico de cloranfenicol (inyectable): clorhidrato de clorpromacina, glicopirrolato, clorhidrato de metoclopramida, clorhidrato de oxitetraciclina, sulfato de polimixina B, edisilato/mesilato de proclorperacina, clorhidrato de prometacina, clorhidrato de tetraciclina y clorhidrato de vancomicina.

La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado. Consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Cloranfenicol (tabletas y cápsulas para uso oral): 50 mg (sólo Duricol®), 100 mg (sólo Duricol®) 250 mg, 500 mg y 1 g (sólo Viceton®). Aprobado para su uso sólo en perros. Duricol® Chloramphenicol Capsules USP (VPC), Viceton® (Bimeda); (Rx).

Está disponible un ungüento oftálmico al 1% (Vetrachloracin® -Pharmaderm).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cloranfenicol (polvo para inyección): 1 g (reconstituido a 100 mg/ml como succinato sódico); Chloromycetin® Sodium Succinate (Parke-Davis); genérico; (Rx).

Hay preparaciones oftálmicas disponibles.

CLORDIACEPÓXIDO CON O SIN BROMURO DE **CLIDINIO**

Librium®, Librax®

BENZODIACEPINA ± ANTIMUSCARÍNICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Benzodiacepina para problemas de conducta (fobias, etc.) y con un antimuscarínico (clidinio) para el síndrome del intestino irritable en perros.
- No es usado con frecuencia por lo que es poco lo que se ha publicado sobre los efectos adversos (similar al diazepam con o sin atropina).
- ▶ Puede ser teratogénico.

Usos/Indicaciones

El clordiacepóxido por si solo puede ser útil como adyuvante en el tratamiento de ciertas conductas en las que las benzodiacepinas pueden ser beneficiosas, incluyendo las fobias por ruidos en los perros; la agresión entre gatos y la marcación (por aspersión) con orina en felinos. Cuando se lo combina con el clidinio, puede ser útil para el tratamiento sintomático en perros con síndrome del intestino irritable.

Farmacología/Acciones

Los niveles subcorticales (principalmente límbico, talámico e hipotalámico) del SNC son deprimidos por el clordiacepóxido y otras benzodiacepinas produciendo, de esta manera, efectos ansiolíticos, sedantes, relajantes del músculo esquelético y anticonvulsivantes. El mecanismo de acción exacto es desconocido, pero los mecanismos postulados incluyen: antagonismo de la serotonina, aumento de la liberación y/o facilitación de la actividad del ácido γ-aminobutírico (efecto GABAérgico) y disminución de la liberación o recaptación de la acetilcolina en el SNC. Se han encontrado receptores específicos para las benzodiacepinas en el cerebro, los riñones, el hígado, los pulmones y el corazón de los

mamíferos. En todas las especies estudiadas, no se encontraron receptores en la sustancia blanca.

El bromuro de clidinio es antimuscarínico siendo su principal acción la reducción de la motilidad y la secreción gastrointestinal, de manera similar a la atropina. El clidinio es un amonio cuaternario y, a diferencia de la atropina, no cruza en grado apreciable hacia el SNC o el globo ocular y no debe exhibir la misma extensión de efectos adversos sobre estas estructuras, en comparación con la atropina. Para mayor información, véase la monografía de Atropina.

Farmacocinética

El clordiacepóxido es absorbido con rapidez posterior a la administración oral y es muy liposoluble; es ampliamente distribuido por los tejidos del cuerpo. Cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y su unión con las proteínas plasmáticas se da en un porcentaje bastante alto. Se metaboliza en el hígado a varios metabolitos, incluyendo: desmetildiazepam (nordiazepam), desmetilclordiacepóxido y oxazepam, los cuales son todos farmacológicamente activos y pueden tener una considerable vida media. Eventualmente son conjugados con glucurónido y son eliminados principalmente en la orina. Debido a los metabolitos activos, los valores séricos de clordiacepóxido no son útiles para predecir su eficacia.

Hay pocos datos farmacocinéticos para el clidinio. La droga es absorbida en forma incompleta a través del intestino (delgado). Los efectos en las personas son vistos en, aproximadamente, 1 hora; la duración del efecto es de unas 3 horas. Como el compuesto es completamente ionizado in vivo, no ingresa en el SNC o en el globo ocular y, por lo tanto, a diferencia de la atropina no tiene efectos sobre esos sistemas o estructuras. La droga es metabolizada principalmente en el hígado, pero también es excretada sin cambios por orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Usar las benzodiacepinas con cuidado en aquellos pacientes con enfermedad hepática o renal y en sujetos debilitados o gerontes. El clordiacepólido debe ser administrado sólo con mucho cuidado en pacientes en coma, shock o con grave depresión respiratoria. Está contraindicado en la hipersensibilidad conocida a la droga. Debe ser usado con cautela, si es que se emplea en pacientes agresivos, ya que puede desinhibir la ansiedad que puede ayudar a impedir que estos animales manifiesten su conducta agresiva. Las benzodiacepinas pueden impedir la capacidad de trabajo en los animales. Si se administra la droga por vía IV (pocas veces necesario), hay que estar preparado para dar soporte cardiovascular o respiratorio. Administrarla por vía IV lenta.

El clidinio, al igual que otros agentes antimuscarínicos, no debe ser usado en pacientes con taquicardia secundaria a tirotoxicosis o insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, estado cardíaco inestable durante una hemorragia aguda, obstrucción gastrointestinal, íleo paralítico, colitis ulcerativa grave, uropatía obstructiva o miastenia gravis.

Los agentes antimuscarínicos deben emplearse con extrema cautela en pacientes con infecciones gastrointestinales conocidas o sospechadas. Estas drogas pueden disminuir la motilidad gastrointestinal y prolongar la retención del agente o la toxina causal, dando lugar a la prolongación de sus efectos. Los agentes antimuscarínicos deben también ser usados con mucho cuidado en los pacientes con neuropatías autónomas.

Los agentes antimuscarínicos deben aplicarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, en gerontes o en pediatría, hipertiroidismo, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, taquiarritmias, hipertrofia prostática o reflujo esofágico. La

atropina sistémica debe ser usada con cuidado en caballos, ya que puede disminuir la motilidad intestinal e inducir cólicos en los animales susceptibles. También puede reducir la dosis arritmogénica de la epinefrina. El uso de la atropina en los bovinos puede producir inapetencia y estasis ruminal, la que puede persistir durante varios días.

Efectos adversos

Los efectos adversos del clordiacepóxido son similares a los de otras benzodiacepinas, en especial con el diazepam (comparten varios metabolitos activos). Como hay mucha más información respecto al diazepam en los perros o en los gatos que con el clordiacepóxido, la siguiente información ha sido extrapolada del diazepam: los perros podrían exhibir una respuesta contradictoria (excitación del SNC) posterior a la administración del clordiacepóxido. Los efectos en relación con la sedación y la tranquilización son muy variables con cada perro. Los gatos podrían exhibir cambios de conducta (irritabilidad, depresión, conducta aberrante) después de recibir clordiacepóxido. Hay informes de gatos que han desarrollado insuficiencia hepática después de recibir diazepam por vía oral durante varios días. Se desconoce si el clordiacepóxido también comparte este efecto. Se ha registrado que los signos clínicos ocurren 5-11 días después del comienzo de la administración oral. Los gatos que recibirán diazepam deben tener datos basales de su función hepática. Estas pruebas deben repetirse y la administración de la droga se debe suspender si se presenta emesis, letargo, inapetencia o ataxia.

Los efectos adversos del clidinio son, básicamente, extensiones de los efectos farmacológicos de la droga y, en la mayoría de los casos, están relacionados con la dosis. A las posologías usuales, tienden a ser leves en pacientes relativamente sanos. Los efectos más graves tienden a ocurrir con dosis altas o tóxicas. Los disturbios gastrointestinales pueden incluir boca seca (xerostomía), disfagia, constipación, vómitos y sed. Los efectos genitourinarios abarcan retención de orina o indecisión en la micción. Los efectos cardiovasculares incluyen taquicardia sinusal (a dosis más altas), bradicardia (en un primer momento o a dosis muy bajas), hipertensión, hipotensión, arritmias (complejos ectópicos) y falla circulatoria.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se ha implicado a las benzodiacepinas como una causa de anormalidades congénitas en las personas si son administradas en el primer trimestre del embarazo. Se ha documentado que los niños nacidos de madres que han recibido grandes dosis de benzodiacepinas poco antes del parto pueden sufrir apnea, respuestas metabólicas inapropiadas al estrés por frío, dificultad en la alimentación, hiperbilirrubinemia, hipotonía, etc. Se han presentado síntomas de abstinencia en los niños cuyas madres han recibido por largo tiempo benzodiacepinas durante el embarazo. La importancia en veterinaria de estos efectos no está clara pero el uso de estos agentes durante el primer trimestre del embarazo sólo debe ser considerado cuando los beneficios superen con claridad a los riesgos asociados con su uso. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

Las benzodiacepinas y sus metabolitos son distribuidos en la leche y pueden causar efectos neurológicos centrales en los neonatos que están amamantando.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se administra solo, la sobredosis con clordiacepóxido se límita a producir una importante depresión neurológica central (confusión, coma, disminución de los reflejos, etc.). En las personas se ha descrito la presentación de hipotensión, depresión respiratoria y paro cardíaco pero parecería ser poco frecuente.

El tratamiento de la toxicidad aguda consiste en los protocolos estándares para la extracción y/o unión-quelación de la droga a nivel del intestino si se la administra por vía oral, junto con las medidas de soporte sistémico. El uso de analépticos (estimulantes del SNC como cafeína) no suele recomendarse. El flumacenil puede ser considerado para el tratamiento adyuvante de la sobredosis de benzodiacepinas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clordiacepóxido u otras benzodiacepinas, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DIGOXINA. Los efectos farmacológicos de la digoxina pueden estar aumentados; controlar los niveles séricos de digoxina o los signos de toxicidad.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC (por ej., barbitúricos, opiáceos, anestésicos). Pueden ocurrir efectos aditivos.
- PROBENECIDA. Puede interferir con el metabolismo de las benzodiacepinas en el hígado, causando aumento o prolongación de los efectos.
- RIFAMPINA. Puede inducir a las enzimas microsomales hepáticas y disminuir los efectos farmacológicos de las benzodiacepinas. Las siguientes drogas pueden reducir el metabolismo del clordiacepóxido y provocar una sedación excesiva:
- CIMETIDINA
- ERITROMICINA
- FLUOXETINA
- ISONIAZIDA
- **KETOCONAZOL**
- METOPROLOL
- PROPRANOLOL

Cuando se utiliza el producto que contiene clidinio, las siguientes posibles interacciones observadas con la atropina pueden ser aplicadas y ciertas drogas pueden favorecer la actividad o la toxicidad del clidinio:

- **M** AMANTADINA
- **OTROS AGENTES ANTICOLINÉRGICOS**
- RELAJANTES MUSCULARES ANTICOLINÉRGICOS
- ANTIHISTAMÍNICOS (por ej., difenhidramina)
- **DISOPIRAMIDA**
- MEPERIDINA
- FENOTIACINAS
- PROCAINAMIDA
- PRIMIDONA
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., amitriptilina, clomipramina)
- AMITRAZ. La atropina puede agravar algunos signos vistos con la toxicidad por amitraz, conduciendo a la hipertensión y a una mayor inhibición de la peristalsis.
- ANTIÁCIDOS. Pueden disminuir la absorción oral de la atropina, que se debe administrar al menos 1 hora antes de los antiácidos orales.
- CORTICOSTEROIDES (uso prolongado). Pueden aumentar la presión intraocular.

- DIGOXINA (de disolución lenta). La atropina puede aumentar los niveles séricos de digoxina; usar tabletas de digoxina regulares o emplear la formulación líquida.
- KETOCONAZOL. El aumento del pH gástrico puede disminuir la absorción gastrointestinal; administrar la atropina 2 horas después del ketoconazol.
- METOCLOPRAMIDA. La atropina y sus derivados pueden antagonizar las acciones de la metoclopramida.

Consideraciones de laboratorio

- El clordiacepóxido puede causar interferencia con la reacción de Zimmerman para los 17-cetosteroides, produciendo resultados falsos positivos
- También puede causar falsos positivos en las pruebas de preñez Gravindex®.

Posologías

CANINOS:

Clordiacepóxido solo:

Para indicaciones por problemas de conducta (fobias a las tormentas eléctricas o a los ruidos):

a) 2,2-6,6 mg/kg oral, según sea necesario (comenzar con dosis bajas) (Overall, 2000).

Clordiacepóxido con clidinio:

Para el tratamiento sintomático del síndrome de intestino irri-

- a) Usando el producto combinado (por ej., Librax®), dar 0,1-0,25 mg/kg de clidinio o 1-2 cápsulas oral 2-3 veces por día. Los propietarios lo deben administrar cuando observan los primeros signos de dolor abdominal o diarrea, o cuando hay una condición estresante. La administración de la droga puede ser suspendida a los pocos días (Leib, 2004a).
- b) Usando el producto combinado (por ej., Librax®), dar 0,44-1,1 mg/kg de clidinio oral 2-3 veces por día. Usarlo ante los primeros signos de espasmos o dolor abdominal. La mavoría de los perros sólo requieren la administración durante 1 día a 2 semanas. Algunos requieren tratamiento por largo plazo, con 1-2 dosis por día (Tams, 2000).

FELINOS:

Como ansiolítico:

a) Clordiacepóxido: 0,5-1 mg/kg/12-24 horas oral (Virga, 2002).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Mantener fuera del alcance de los niños y en envases bien cerrados.
- Notificar al veterinario si la conducta del animal empeora.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de clordiacepóxido, una benzodiacepina, se presenta como un polvo cristalino inodoro y blanco. Es soluble en agua y alcohol, pero es inestable en soluciones acuosas.

El bromuro de clidinio, un antimuscarínico cuaternario sintético similar al glicopirrolato, se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino. Es soluble en agua y alcohol.

El clorhidrato de clordiacepóxido pueden también ser conocido como: clordiazepoxidi hidrocloridum, clorhidrato de metamino-diacepóxido, NSC-115748 o Ro-5-0690; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas o tabletas del clorhidrato de clordiacepóxido deben ser almacenadas protegiéndolas de la luz. La formulación invectable debe ser preparada inmediatamente antes de su uso y el remanente no usado debe descartarse. El diluyente debe ser guardado en la heladera antes de su uso.

Las cápsulas con bromuro de clidinio y clordiacepóxido deben ser almacenadas a temperatura ambiente en envases herméticos protegidos de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clordiacepóxido (clorhidrato de) (cápsulas): 5, 10 y 25 mg; Librium® (ICN Pharmaceuticals); genérico; (Rx; C-IV).

Clordiacepóxido (clorhidrato de) (polvo para inyección): ampolla con 100 mg en 5 ml con una ampolla con 2 ml de diluyente IM; Librium® (ICN Pharmaceuticals); (Rx; C-IV).

Clordiacepóxido (clorhidrato de): 5 mg con bromuro de clidinio 2,5 mg en cápsulas; (Librax® Capsules (Valeant); genérico; (Rx; C-

También disponible en combinaciones con dosis fijas: tabletas que contienen 5 mg de clordiacepoxido con 12,5 mg de amitriptilina o 10 mg de clordiacepóxido con 25 mg de amitriptilina; Limbitrol® y Limbitrol DS® (Valeant); genérico; (Rx, C-IV).

CLORFENIRAMINA. MALEATO DE

Chlor-Trimetron®

ANTIHISTAMÍNICO

Consideraciones al recetar

- Antihistamínico alquilamina, usado principalmente por sus efectos antihistamínicos/antipruriginosos; en ocasiones se usa como depresor del SNC (sedación).
- Contraindicaciones: hipersensibilidad. Cuidado en glaucoma de ángulo cerrado, hipertensión, obstrucción gastrointestinal o urinaria, hipertiroidismo y enfermedad cardiovascular.
- Efectos adversos: sedación, efectos anticolinérgicos y gastrointestinales.

Usos/Indicaciones

Los antihistamínicos son usados en medicina veterinaria para reducir o ayudar a prevenir los efectos adversos mediados por la histamina. La clorfeniramina es uno de los antihistamínicos usados con mayor frecuencia en el gato para el tratamiento del prurito. También puede ser beneficiosa como un sedante leve en los pequeños animales, debido a sus efectos depresores sobre el SNC.

Farmacología/Acciones

Antihistamínico (antagonista de los receptores H₁) que inhibe competitivamente a la histamina en sus receptores H,. No inactiva ni impide la liberación de histamina sino que evita su acción sobre las células. Más allá de su actividad antihistamínica, estos agentes tienen un grado variable de actividad anticolinérgica y sobre el SNC (sedación). Algunos antihistamínicos tienen actividad antiemética (por ej., la difenhidramina) o antiserotoninérgica (por ej., ciproheptadina, azatadina).

Farmacocinética

La farmacocinética de la clorfeniramina no ha sido descrita en las especies domésticas. En las personas, la droga es bien absorbida después de la administración oral; sin embargo, debido a su relativo alto grado de metabolismo en la mucosa gastrointestinal y en el hígado, sólo el 25-60% queda disponible en la circulación sistémica.

La clorfeniramina es bien distribuida posterior a una inyección IV: la distribución más alta de la droga (en conejos) se produce hacia los pulmones, el corazón, los riñones, el cerebro, el intestino delgado y el bazo. En las personas, el volumen de distribución aparente en estado de equilibrio es 2,5-3,2 L/kg y alrededor del 70% de la droga se encuentra unida a las proteínas plasmáticas. No se sabe si la clorfeniramina es excretada hacia la leche.

La droga es metabolizada en el hígado y casi toda (tanto los metabolitos como la droga sin modificar) es excretada en la orina. En las personas con función renal y hepática normal, la vida media sérica terminal de la droga es 13,2-43 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La clorfeniramina está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a la droga o a otros antihistamínicos de su clase. Debido a su actividad anticolinérgica, los antihistamínicos deben ser usados con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, obstrucción piloroduodenal o del cuello de la vejiga y enfermedad pulmonar obstructiva crónica si las secreciones mucosas son un problema. Además, deben emplearse con cuidado en pacientes con hipertiroidismo, enfermedad cardiovascular o hipertensión.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son depresión del SNC (letargo, somnolencia) y gastrointestinales (diarrea, vómitos, anorexia). Los efectos sedantes de los antihistamínicos pueden disminuir con el tiempo. Los efectos anticolinérgicos (boca seca, retención urinaria) son una posibilidad.

La sedación de los antihistamínicos puede afectar en forma adversa el rendimiento de los perros de trabajo.

La clorfeniramina puede causar excitación paradójica en gatos, en quienes la palatabilidad es también un punto a considerar con esta droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si la clorfeniramina es excretada hacia la leche; usar con cuidado en madres en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede causar estimulación del SNC (excitación hasta convulsiones) o depresión (letargo a coma), efectos anticolinérgicos, depresión respiratoria y muerte.

El tratamiento consiste en el vaciamiento del intestino (si la sobredosificación fue oral) usando protocolos estándares. Inducir el vómito si el paciente está alerta y el estado del SNC es estable. Se pueden administrar catárticos salinos y/o carbón activado después de la emesis, o realizar lavados gástricos. Se deberá realizar el tratamiento de otros signos clínicos usando terapias sintomáticas y de soporte. Se recomienda el uso IV de la fenitoína para el tratamiento de las convulsiones causadas por sobredosis de un antihistamínico en las personas; se debe evitar el empleo de barbitúricos y diazepam.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clorfeniramina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOAGULANTES (heparina, warfarina). Los antihistamínicos pueden contrarrestar en parte los efectos anticoagulantes de la heparina o la warfarina.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo al amitraz y, posiblemente, la selegilina). Pueden prolongar y exacerbar los efectos anticolinérgicos.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Puede ocurrir un aumento de la sedación.

Consideraciones de laboratorio

■ Los antihistamínicos pueden disminuir la formación de ronchas y rubor en las pruebas cutáneas a los antígenos. En las personas se sugiere suspender la administración de antihistamínicos al menos 4 días antes de la prueba.

Posología

Nota: el contenido de las cápsulas de liberación sostenida puede ser colocado en el alimento, pero no se debe permitir disolverlo antes de la ingestión.

■ CANINOS:

- a) 4-8 mg (máximo 0,5 mg/kg) oral cada 8-12 horas; muchos veterinarios lo usan como tratamiento adyuvante de la quimioterapia de los mastocitomas (Papich, 2000).
- b) 4-12 mg totales, 2-3 veces por día (MacDonald, 2002a).
- c) 2-8 mg totales por perro, oral cada 12 horas; no exceder los 0,5 mg/kg cada 12 horas (Cote, 2005).

Como un ensayo contra el prurito en el perro atópico:

a) 0,4-0,8 mg/kg 2-3 veces por día (Rosychuk, 2002).

Como sedante leve:

a) 0,22 mg/kg oral cada 8 horas; 4-20 mg totales por día didivido en 2-3 tomas (Overall, 2000).

FELINOS:

- a) 2 mg totales por gato oral cada 12 horas (Cote, 2005).
- b) 2-4 mg/gato cada 12-24 horas oral (Hnilica, 2003c; Rosychuk, 2002).
- c) La dosis más común es 2 mg/gato 2-3 veces por día (MacDonald 2002a).

Para el prurito:

a) 2-4 mg/gato 2 veces por día; rara vez se puede mantener en un esquema de 1 vez por día. La palatabilidad puede verse mejorada colocando sobre la tableta unas gotas de jugo de atún, manteca o petrolato; colocando las tabletas partidas dentro de cápsulas de gelatina vacías o derramando o mezclando los glóbulos de liberación sostenida (contenido parcial de una cápsula de 8 mg) con el alimento (Messinger, 2000).

Como sedante leve:

a) 1-2 mg/gato cada 12-24 horas (dosis baja), 2-4 mg/gato oral cada 12-24 horas (dosis alta) (Overall, 2000).

HURONES

a) 1-2 mg/kg oral 2-3 veces por día (Williams, 2000).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- La clorfeniramina está aprobada para su uso en medicina humana; las formulaciones para uso oral pueden ser de venta bajo prescripción o libre, dependiendo del producto.
- El efecto adverso más común es la somnolencia; los gatos pueden excitarse.
- No aplastar ni permitir que el animal mastique los productos de liberación sostenida.

Química/Sinónimos

El maleato de clorfeniramina, un antihistamínico derivado de la propilamina (alquilamina), se presenta como un polvo cristalino blanco e inodoro con un punto de fundición de 130-135 °C y un p K_a de 9,2. Un gramo es soluble en 4 ml de agua o en 10 ml de alcohol, aproximadamente.

El maleato de clorfeniramina también puede ser conocido como clorfenamini maleas; hay muchos nombres comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas y las tabletas de liberación sostenida con clorferinamina deben ser almacenadas en envases herméticos. Las cápsulas de liberación sostenida deben ser almacenadas en envases bien cerrados. La solución oral debe ser guardada en recipientes resistentes al paso de la luz; evitar el congelamiento. Todos los productos con esta droga deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clorfeniramina, maleato de (tabletas): 2 mg (tabletas masticables), Chlo-Amine® (Hollister-Stier); (venta libre). 4 mg (tabletas), Aller-Chlor® (Rugby); Allergy® (Major); Allergy Relief® (Zee Medical); genéricos; (venta libre); Clorfeniramine maleato, tabletas y cápsulas de liberación sostenida: 8, 12 y 16 mg; Chlor-Trimeton® Allergy 8 o 12 Hour (Schering-Plough Healthcare); Efidac® 24 (Hogil); QDALL AR® (Atley); genérico; (Rx y de venta libre).

Clorfeniramina caplets: 8 mg (como tanato); ED-CHLOR-TAN® (Edwards Pharmaceuticals); (Rx).

Clorfeniramina, maleato de (jarabe): 2 mg/5 ml en 118 ml; *Aller-Chlor* ® (Rugby); (venta libre); Suspensión oral: 8 mg (como tanato) en 473 ml; *Pediatan*® (ProEthic); (Rx).

Se dispone de muchos productos combinados con clorfeniramina y descongestivos, analgésicos y/o antitusivos.

CLOROTIACIDA CLOROTIACIDA SÓDICA

Diuril®

DIURÉTICO DERIVADO DE LAS TIACIDAS

Consideraciones al recetar

- Diurético derivado de las tiacidas usado para la diabetes insípida nefrogénica e hipertensión en los perros; edema de ubre en los bovinos lecheros (el producto para bovinos ya no se comercializa en los EE. UU.).
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad; preñez (contraindicación relativa).
- ▶ Cuidado extremo/evitar: enfermedad renal grave, desequilibrio hidroelectrolítico preexistente, deterioro de la función hepática, hiperuricemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus.
- ▶ Efectos adversos: hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica y otros desequilibrios electrolíticos, hiperuricemia, efectos gastrointestinales.
- Muchas interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/indicaciones

En medicina veterinaria, la furosemida ha suplantado totalmente a las tiacidas como un diurético general (para el tratamiento del edema). Las tiacidas son aún usadas para el tratamiento de la hipertensión sistémica, la diabetes insípida nefrogénica y para ayudar a evitar la recurrencia de los urolitos de oxalato de calcio en los perros.

El uso de la clorotiacida está aprobado para los bovinos lecheros para el tratamiento del edema de ubre posparto, pero el producto aprobado para uso veterinario ha dejado de comercializarse en los EE.UU.

Farmacología/Acciones

Los diuréticos derivados de las tiacidas actúan interfiriendo con el transporte de los iones de sodio a través del epitelio tubular renal, posiblemente debido a la alteración del metabolismo de las células tubulares. El principal sitio de acción es en el segmento cortical de dilución de la nefrona; favorece la excreción de sodio, cloruro y agua. Las tiacidas también aumentan la excreción de potasio, magnesio, fosfato, yoduro y bromuro y disminuyen la tasa de filtración glomerular. La renina plasmática y los resultantes niveles de aldosterona están aumentados, lo que contribuye a los efectos hipopotasémicos de las tiacidas. La excreción de bicarbonato está aumentada pero los efectos sobre el pH de la orina suelen ser mínimos. En un primer momento las tiacidas tienen un efecto hipercalciúrico pero con el tratamiento continuado, la excreción de calcio es disminuida en grado significativo. La excreción de ácido úrico también se reduce por las tiacidas. Estas drogas pueden causar, o exacerbar, la hiperglucemia en los pacientes diabéticos o pueden inducir una diabetes mellitus en sujetos prediabéticos.

Los efectos antihipertensivos de las tiacidas son bien conocidos, y estos agentes son muy utilizados en medicina humana para el tratamiento de la hipertensión esencial. El mecanismo exacto para este efecto no ha sido establecido.

Paradójicamente, las tiacidas reducen el flujo de micción en los pacientes con diabetes insípida. Son productos que han sido utilizados como adyuvantes en el tratamiento de pacientes con diabetes insípida neurogénica y es la única droga para el tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica.

Farmacocinética

La farmacocinética de las tiacidas, al parecer, no ha sido estudiada en los animales domésticos. En las personas, la clorotiacida sólo se absorbe en el 10-21% posterior a la administración oral. El inicio de la actividad diurética ocurre en 1-2 horas, con el máximo de actividad en 4 horas. La vida media sérica es, aproximadamente, 1-2 horas y la duración de la actividad es de 6-12 horas. Al igual que todas las tiacidas, la evidencia de los efectos antihipertensivos de la clorotiacida puede llevar varios días.

Se ha encontrado a las tiacidas en la leche de personas en lactancia. Debido a la posibilidad de reacciones idiosincráticas o de hipersensibilidad, se recomienda no usarlas en hembras en lactancia o en madres que están amamantando.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las tiacidas están contraindicadas en pacientes hipersensibles a cualquiera de estos agentes o a las sulfonamidas, así como también en aquellos con anuria. También están contraindicadas en embarazadas que sean normales y que sólo tienen un leve edema; los niños recién nacidos han desarrollado trombocitopenia cuando sus madres recibieron tiacidas.

Las tiacidas deben ser usadas con extremo cuidado, si es que se emplean, en los pacientes con enfermedad renal grave o con desequilibrios hidroelectrolíticos preexistentes, deterioro de la función hepática (puede precipitar un coma hepático), hiperuricemia, lupus eritematoso sistémico o diabetes mellitus. Los pacientes con alteraciones que puedan conducir a un desequilibrio hidroelectrolítico (por ej., vómitos, diarrea, etc.) deben ser controlados con cuidado.

Efectos adversos

La hipopotasemia es uno de los efectos adversos más comunes asociados con el uso de tiacidas pero rara vez causa signos clínicos o un mayor progreso; sin embargo, se recomienda el control del potasio con el uso a largo plazo de estos productos.

Es posible que se desarrolle una alcalosis hipoclorémica (con hipopotasemia), en especial cuando hay otras causas de pérdida de potasio y cloro (por ej., vómitos, diarrea, nefropatía perdedora de potasio, etc.) o si el paciente tiene una enfermedad hepática cirrótica. También puede presentar hiponatremia e hipomagnesemia por dilución. En las personas se ha descrito un efecto símil hiperparatiroidismo de hipercalcemia e hipofosfatemia, pero esto no ha conducido a reacciones tales como nefrolitiasis, resorción ósea o ulceración péptica.

Puede presentarse hiperuricemia pero, en la mayoría de los casos, es asintomática.

Otros posibles efectos adversos incluyen disturbios gastrointestinales (vómitos, diarrea, etc.), reacciones de hipersensibilidad/dermatológicas, reacciones genitourinarias (poliuria), toxicidad hematológica, hiperglucemia, hiperlipidemia e hipotensión ortostática.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han

demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

La clorotiacida ingresa a la leche materna y puede reducir el volumen de leche y suprimir la lactación. Por lo general, en las personas se recomienda la suspensión de la administración de la droga o de la lactancia.

Sobredosificación

La sobredosificación aguda puede causar desequilibrios hidroelectrolíticos, efectos neurológicos centrales (letargo a coma, y convulsiones) y alteraciones gastrointestinales (hipermotilidad, molestias). También se ha documentado un aumento transitorio del nitrógeno ureico sanguíneo.

El tratamiento consiste en el vaciamiento intestinal después de la ingestión reciente, usando protocolos estándares. Evitar la administración concurrente de catárticos, ya que éstos pueden exacerbar los desequilibrios hidroelectrolíticos resultantes. Controlar y efectuar los tratamientos de soporte correspondientes de las anormalidades hidroelectrolíticas. Además, controlar el estado respiratorio, neurológico central y cardiovascular; si se requiere, efectuar el tratamiento de soporte y sintomático.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clorotiacida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Su uso con las tiacidas puede conducir a un aumento del riesgo de una hipopotasemia grave.
- CORTICOSTEROIDES, CORTICOTROPINA. Su uso con las tiacidas puede aumentar el riesgo de hipopotasemia grave.
- DIAZÓXIDO. Aumenta el riesgo de hiperglucemia, hiperuricemia e hipotensión.
- DIGITÁLICOS, DIGOXINA. La hipopotasemia, la hipomagnesemia y/o la hipercalcemia inducidas por las tiacidas pueden aumentar la posibilidad de la toxicidad por digitálicos.
- INSULINA. Las tiacidas pueden aumentar los requerimientos de insulina
- LITIO. Las tiacidas pueden aumentar la concentración sérica de litio.
- METENAMINA. Las tiacidas pueden alcalinizar la orina y reducen la efectividad de la metenamina.
- AINE. Las tiacidas pueden aumentar el riesgo de toxicidad renal y los AINE pueden reducir las acciones diuréticas de las tiacidas.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES. La respuesta o la duración de la tubocurarina u otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes puede estar aumentada en los pacientes que están tomando diuréticos derivados de las tiacidas.
- PROBENECIDA. Bloquea la retención de ácido úrico inducida por las tiacidas (usado como ventaja terapéutica).
- QUINIDINA. La vida media puede estar aumentada por las tiacidas (éstas pueden alcalinizar la orina).
- VITAMINA D O SALES DE CALCIO. La hipercalcemia puede ser exacerbada si las tiacidas son administradas en forma concurrente con la vitamina D o con sales de calcio.

Consideraciones de laboratorio

■ AMILASA. Las tiacidas pueden aumentar los valores séricos de amilasa en pacientes asintomáticos y en aquellos que están en estadios de desarrollo de pancreatitis aguda (en las personas).

- CORTISOL. Las tiacidas pueden disminuir la excreción renal de cortisol.
- ESTRÓGENOS URINARIOS. La hidroclorotiacida puede provocar una falsa disminución de los estrógenos urinarios totales cuando se utiliza la determinación por espectrofotometría.
- HISTAMINA. Las tiacidas pueden causar falsos negativos cuando se evalúa un feocromocitoma.
- PRUEBAS DE FUNCIÓN PARATIROIDEA. Las tiacidas pueden elevar el nivel sérico de calcio; se recomienda su suspensión previo a la realización de la prueba.
- FENOLSULFOFTALEÍNA. Las tiacidas pueden competir por la secreción a nivel de los túbulos proximales del riñón.
- PRUEBA DE LA FENTOLAMINA. Las tiacidas pueden dar resultados falsos negativos.
- YODO UNIDO A PROTEÍNAS. Las tiacidas pueden disminuir los valores.
- PRUEBA DE RECAPTACIÓN DE LA RESINA TRIYODOTIRONINA. Las tiacidas pueden reducir levemente la recaptación,
- TIRAMINA. Las tiacidas pueden causar resultados falsos negativos.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica:

 a) 20-40 mg/kg/12 horas oral (Polzin y Osborne, 1985; Nichols, 1989; Behrend, 2003b).

Para el tratamiento de la hipertensión sistémica:

 a) 20-40 mg/kg/12-24 horas oral con restricción de sal en la dieta (Cowgill y Kallet, 1986).

Como diurético:

a) 10-40 mg/kg oral, 2 veces por día (Morgan, 1988).

FELINOS:

Para el tratamiento de la diabetes insípida:

a) 20-40 mg/kg/12 horas oral; puede ser ajustado según necesidad (Behrend, 2003b).

BOVINOS:

- a) 4-8 mg/kg 1-2 veces por día, oral, en el ganado adulto (Howard, 1986).
- b) 2 g oral 1-2 veces por día (Swinyard, 1975).

Controles

- Concentración sérica de electrólitos, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina y glucosa.
- Estado de hidratación.
- Presión sanguínea, si está indicada.
- Hemograma, si está indicado.

Información al cliente

■ Los clientes deben contactar con el veterinario si se presentan desequilibrios hidroelectrolíticos (excesiva sed, letargo, languidez, inquietud, reducción de la micción, malestar gastrointestinal y frecuencia cardíaca rápida).

Química/Sinónimos

La clorotiacida es un diurético derivado de las tiacidas y se presenta como un polvo cristalino inodoro blanco-blanquecino que tiene un sabor ligeramente amargo. Es muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol.

La clorotiacida puede ser también conocida como: clorotiazidum, clortiacida, *Azide*®, *Chlorzide*®, *Chlotride*®, *Diachlor*®, *Diuril*®, *Diurigen*®, *Pahtlisan*® o *Saluric*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben ser almacenadas a temperatura ambiente. La suspensión oral debe ser protegida del congelamiento. La preparación inyectable es estable durante 24 horas después de la reconstitución. Si el pH de la solución reconstituida es inferior a 7,4, ocurrirá precipitación en menos de 24 horas.

La clorotiacida sódica para inyección es compatible con las siguientes soluciones IV: productos con dextrosa y/o solución salina para infusión IV (con la excepción de muchos productos de Ionosol y Normosol), solución de Ringer para inyección, solución de Ringer lactato, lactato sódico 1/6 M, dextrán al 6% con dextrosa o cloruro de sodio y fructosa al 10%. También es compatible con las siguientes drogas: clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de lidocaína, nafcilina sódica y bicarbonato de sodio.

La clorotiacida sódica es incompatible con las siguientes drogas: sulfato de amikacina, clorhidrato de clorpromacina, fosfato de codeína, clorhidrato de hidralacina, insulina (regular), sulfato de morfina, bitartrato de norepinefrina, sulfato de polimixina B, clorhidrato de procaína, edisilato y mesilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina, sulfato de estreptomicina, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de trifluopromacina y clorhidrato de vancomicina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clorotiacida (tabletas) 250 mg y 500 mg; *Diuril*® (Merck); *Diurigen*® (Goldine); genéricos; (Rx).

Clorotiacida (suspensión oral): 50 mg/ml en 237 ml; Diuril® (Merck); (Rx).

Clorotiacida sódica (polvo para inyección - liofilizado): 500 mg (0,25 g de manitol) en frascos con 20 ml; *Diuril*® (Merck); (Rx).

CLORPROMACINA, CLORHIDRATO DE

Thorazine®

SEDANTE FENOTIACÍNICO/ANTIEMÉTICO

Consideraciones al recetar

- Fenotiacínico prototipo usado principalmente como antiemético y, en ocasiones, como un sedante preanestésico.
- Por lo general, está contraindicado en los caballos.
- ▶ Efectos analgésicos despreciables.
- ▶ Es posible que se necesite reducir la dosis en los animales debilitados y en los gerontes, en aquellos con enfermedades hepáticas o cardíacas, o cuando se lo combina con otros agentes.
- Usar con cuidado en pacientes deshidratados, debido a que las fenotiacinas pueden causar vasodilatación y reducir la perfusión; rehidratar antes de usar.
- La administración IV debe ser diluida y lenta; no inyectar por vía arterial; no inyectar IM en los conejos.
- Puede causar una importante hipotensión, anormalidades de la frecuencia cardíaca, e hipo o hipertermia; puede tener efectos extrapiramidales en altas dosis en gatos.

Usos/Indicaciones

El uso clínico de la clorpromacina como un neuroléptico ha disminuido, pero la droga aún se utiliza por sus efectos antieméticos en los pequeños animales y, en ocasiones, como un medicamento preanestésico y como tranquilizante. Como antiemético, la clorpromacina inhibirá a la emesis inducida por la apomorfina en el perro pero no en el gato. También inhibirá los efectos eméticos de la morfina en el perro. No inhibe la emesis causada por el sulfato de cobre o los glucósidos digitálicos.

En medicina veterinaria, la clorpromacina ha sido totalmente suplantada por la acepromacina. La primera tiene actividades farmacológicas similares a la acepromacina pero es menos potente y tiene una duración de acción más prolongada. Para más información, véase la monografía de Acepromacina.

Farmacocinética

La clorpromacina es absorbida con rapidez después de la administración oral pero sufre un gran metabolismo de primer paso en el hígado. Es también bien absorbida por vía IM pero el inicio de acción es más lento que cuando se usa la vía IV.

La clorpromacina es distribuida por todo el cuerpo y las concentraciones encontradas en el cerebro son más altas que las del plasma. Aproximadamente, el 95% de la clorpromacina en plasma está unida a las proteínas plasmáticas (principalmente albúmina).

La droga sufre una extensa metabolización, principalmente en el hígado y los riñones, pero hay poca información específica en relación con la excreción en perros y gatos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La clorpromacina causa una grave molestia muscular e inflamación cuando es administrada por vía IM en los conejos; en esta especie usar sólo la vía IV. Los animales pueden necesitar dosis más bajas de los anestésicos generales posterior a la administración de fenotiacinas. Usar con cautela y en dosis más pequeñas en los animales con disfunción hepática, enfermedad cardíaca y debilidad general. Debido a sus efectos hipotensores, las fenotiacinas están relativamente contraindicadas en pacientes con hipovolemia o shock, así como también en casos con tétanos o intoxicación con estricnina debido a sus efectos extrapiramidales.

Para efectuar una inyección IV, la droga debe ser diluida con solución salina a una concentración no superior a 1 mg/ml y debe ser dada lentamente. La clorpromacina no tiene efectos analgésicos por lo que habrá que administrar los analgésicos apropiados para controlar el dolor.

Los perros con mutaciones del gen MDR1 (muchos Collies, Pastores australianos, etc.) pueden desarrollar una sedación más pronunciada que persiste por más tiempo que lo normal. Puede ser prudente reducir la dosis inicial en un 25% para determinar la reacción del paciente identificado con esta mutación o que está bajo sospecha de presentarla.

Las fenotiacinas deben ser usadas con mucho cuidado como agentes para sujeción en los perros agresivos; pueden hacer que el animal sea más propenso a sobresaltos y reaccione a los ruidos u otros estímulos sensitivos.

Efectos adversos

Además de los posibles efectos enunciados en la monografia de Acepromacina (por ej., hipotensión, efectos contradictorios tales como estimulación sobre el SNC, bradicardia), la clorpromacina puede causar efectos extrapiramidales en el gato cuando se la usa en dosis altas. Éstos pueden incluir temblores musculares, escalofríos, rigidez y pérdida de los reflejos de enderezamiento. Asimismo, pueden observarse letargo, diarrea y pérdida del tono del esfínter anal.

Los caballos pueden desarrollar una reacción atáxica con la excitación resultante y consecuencias violentas. Estos períodos atáxicos pueden ciclar con períodos de sedación. Debido a este efecto, la clorpromacina rara vez es utilizada en la medicina equina en la actualidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se piensa que la clorpromacina es excretada en la leche materna y la seguridad sobre las crías lactantes no se estableció.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis más pequeñas causan sólo somnolencia; una gran sobredosis puede provocar importantes efectos incluyendo coma, agitación/convulsiones, cambios electrocardiográficos/arritmias, hipotensión y efectos extrapiramidales. Contactar con un centro de control de intoxicación animal en el caso que se sospeche una gran sobredosis o si están involucradas múltiples drogas.

La mayoría de los casos de sobredosis pueden ser manejados por el control del paciente y el tratamiento de los signos que van ocurriendo; la sobredosis oral masiva debe ser tratada definitivamente por medio de técnicas de vaciamiento intestinal, si es posible. La hipotensión no debe ser tratada con epinefrina; usar fenilefrina o norepinefrna (levarterenol). Las convulsiones pueden ser controladas con barbitúricos o diazepam.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clorpromacina u otros fenotiacínicos, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ACETAMINOFENO. Posiblemente aumente el riesgo de hipotermia.
- ANTIÁCIDOS. Pueden reducir la absorción gastrointestinal de las fenotiacinas orales.
- ANTIDIARREICOS (caolín/pectina, subsalicilato de bismuto).
 Pueden causar la reducción de la absorción gastrointestinal de los fenotiacínicos orales.
- DEPRESORES DEL SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos).

 Pueden causar una depresión aditiva del SNC si se los usa con fenotiacínicos.
- DIPIRONA. Puede causar una hipotermia grave.
- EPINEFRINA. Las fenotiacinas bloquean los receptores α-adrenérgicos y la administración concurrente de epinefrina puede conducir a una actividad β, causando vasodilatación y aumento de la frecuencia cardíaca.
- OPIÁCEOS. Pueden aumentar los efectos hipotensores de las fenotiacinas; puede necesitarse reducir la dosis de la clorpromacina cuando se la usa junto con opiáceos.
- ORGANOFOSFORADOS. Las fenotiacinas no deben ser usadas dentro del lapso de 1 mes ante la desparasitación con estos agentes, ya que sus efectos pueden ser potenciados.
- PARAQUAT. La toxicidad puede estar aumentada por la clorpromacina.
- FENITOÍNA. El metabolismo puede estar disminuido si se la da concurrentemente con fenotiacinas.
- FISOSTIGMINA. La toxicidad puede estar aumentada por la clorpromacina.
- PROCAÍNA. La actividad puede verse favorecida por las fenotiacinas.
- PROPRANOLOL. Aumentan los niveles en sangre de ambas drogas ante la administración concurrente.
- QUINIDINA. Junto con las fenotiacinas pueden causar una depresión cardíaca aditiva.

Posologías

■ CANINOS:

Como antiemético:

- a) 0,5 mg/kg IV, IM o SC, 3-4 veces por día (Dowling, 2003a).
- b) 0,5 mg/kg/6-8 horas, IM o SC (Papich, 2000).
- c) 0,2-0,4 mg/kg/8 horas SC o IM (Washabau, 2006a).
- d) 0,11-0,44 mg/kg IM 3-4 veces por día (Hall, 2000).

Como sedante o agente para sujeción química:

 a) 3 mg/kg/12 horas oral; 0,5 mg/kg/12 horas IM o IV (Davis, 1985b).

Como preanestésico:

 a) Hasta 1,1 mg/kg IM, 1-1,5 horas antes de la cirugía (Booth, 1988a).

Como relajante muscular durante el tétanos:

a) 2 mg/kg IM 2 veces por día (Morgan, 1988).

Como tratamiento adyuvante para la intoxicación con anfetaminas:

a) 10-18 mg/kg IV (Dumonceaux, 1995).

FELINOS.

Como antiemético:

- a) 0,5 mg/kg IV, IM o SC, 3-4 veces por día (Dowling, 2003a).
- b) 0,5 mg/kg/6-8 horas IM o SC (Papich, 2000).
- c) 0,22-0,44 mg/kg IM, 3-4 veces por día (Hall, 2000).

Como sedante o agente para sujeción química:

 a) 3 mg/kg oral 1 vez por día; 0,5 mg/kg IM o IV 1 vez por día (Davis, 1985b).

Como preanestésico:

 a) Hasta 1,1 mg/kg IM 1-1,5 horas antes de la cirugía (Booth, 1988a).

BOVINOS:

- a) Premedicación en bovinos que van a ser sometidos a procedimientos estándares: hasta 1 mg/kg IM (puede causar regurgitación si el animal es sometido a anestesia general) (Hall y Clarke, 1983).
- b) 0,22-1 mg/kg IV; 1-4,4 mg/kg IM (Howard, 1986).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS)

Nota: debido a sus efectos colaterales (ataxia, pánico) esta droga no se recomienda en caballos; usar acepromacina o promacina si se desea una fenotiacina.

■ PORCINOS:

- a) Premedicación: 1 mg/kg IM (Hall y Clarke, 1983).
- b) 0,55-3,3 mgkg IV; 2-4 mg/kg IM (Howard, 1986).
- c) Sujeción química: 1,1 mg/kg IM (los efectos son máximos en 45-60 minutos); previo a la anestesia con barbitúricos: 2-4 mg/kg IM (Booth 1988a).

OVINOS/CAPRINOS:

- a) 0,55-4,4 mg/kg IV; 2,2-6,6 mg/kg IM (Lumb y Jones, 1984).
- b) Cabras: 2-3,5 mg/kg/5-6 horas IV (Booth, 1988a).

Controles

- Frecuencia y ritmo cardíaco/presión sanguínea; si están indicados y si es posible hacer la medición.
- Grado de tranquilización/actividad antiemética, si está indicado.
- Temperatura corporal (en especial si la temperatura ambiente es muy alta o muy baja).

Información al cliente

- Evitar el contacto de las soluciones con las manos o la ropa; puede desarrollarse dermatitis por contacto.
- Puede colorear la orina a una tonalidad rosada a marrón-rojiza; ésto no es anormal.

Química/Sinónimos

La clorpromacina, una propilamino-fenotiacina, es un agente fenotiacínico prototipo. Se presenta como un polvo cristalino blanco o ligeramete blanco cremoso, inodoro y con sabor amargo. Un gramo es soluble en 1 ml de agua y 1,5 ml de alcohol. El producto inyectable disponible en el comercio es una solución de clorhidrato de clorpromacina en agua estéril, con un pH de 3-5.

El clorhidrato de clorpromacina también puede ser conocido como: aminacina o clorpromazini hidrocloridum; hay muchas marcas comerciales registradas.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Proteger la droga de la luz y mantenerla a temperatura ambiente; evitar el congelamiento de la solución oral y de la inyectable. Vender la solución oral en frascos ambarinos. Las tabletas orales deben ser almacenadas en recipientes herméticos. No almacenar en jeringas de plástico ni en bolsas (sachet) para administración IV durante períodos prolongados, ya que la droga puede adsorberse al plástico.

La clorpromacina puede oscurecerse ante la exposición prolongada a la luz; no usar soluciones que están oscurecidas o si se han formado precipitados. Una coloración ligeramente amarillenta no afecta la potencia ni la eficacia. Las soluciones alcalinas pueden hacer que la droga se oxide.

Los siguientes productos son compatibles cuando se los mezcla con el clorhidrato de clorpromacina para inyección: todas las soluciones usadas habitualmente para la vía IV, ácido ascórbico, sulfato de atropina, tartrato de butorfanol, difenhidramina, droperidol, citrato de fentanilo, glicopirrolato, heparina sódica, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de hidroxicina, clorhidrato de lidocaína, meperidina, metoclopramida, bitartrato de metaraminol, sulfato de morfina, lactato de pentazocina, clorhidrato de promacina, prometacina, bromhidrato de escopolamina y clorhidrato de tetraciclina.

Los siguientes productos son incompatibles cuando se los mezcla con clorpromacina: aminofilina, anfotericina B, succinato sódico de cloranfenicol, clorotiacida sódica, dimenhidrinato, meticilina sódica, metohexital sódico, nafcilina sódica, penicilina G potásica, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico y tiopental sódico. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clorpromacina (tabletas): 10, 25, 50, 100 y 200 mg; Thorazine® (GlaxoSmithKline); genéricos; (Rx).

Supositorios: 100 mg (como base); *Thorazine** (GlaxoSmith Kline); (Rx).

Inyectable: 25 mg/ml en ampollas con 1 ml y 2 ml; Thorazine® (GlaxoSmithKline); genéricos; (Rx).

CLORPROPAMIDA

Diabenese®

ANTIDIABÉTICO SULFONILUREA

Consideraciones al recetar

- Agente antidiabético para uso oral derivado de la sulfonilurea, algunas veces usado en perros o gatos para la diabetes insípida; podría emplearse para la diabetes mellitus.
- ▶ Muchas contraindicaciones y cuidados en su uso.
- Los efectos adversos más probables son hipoglucemia o malestar gastrointestinal.

Usos/Indicaciones

A pesar de que la clorpropamida podría ser beneficiosa en el tratamiento adyuvante de la diabetes mellitus en los pequeños animales, su uso ha sido principalmente para el tratamiento de la diabetes insípida en perros y gatos.

Farmacología/Acciones

Las sulfonilureas disminuyen la glucemia tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. El mecanismo de acción exacto no se conoce pero se piensa que estos agentes ejercen su efecto principal por medio de la estimulación de las células beta en el páncreas para secretar insulina endógena adicional. El uso continuo de las sulfonilureas parece aumentar la sensibilidad periférica a la insulina y reducir la producción de glucosa hepática basal. El mecanismo que causa estos efectos no es conocido como para ser explicado en su totalidad. La clorpropamida tiene actividad antidiurética, presumiblemente debido al potenciamiento de los efectos de la vasopresina en los túbulos renales. También puede estimular la secreción de vasopresina.

Farmacocinética

La clorpropamida se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal. Sus características de distribución no han sido bien descritas, pero tiene una alta tasa de unión a las proteínas plasmáticas y es excretada en la leche. La vida media de eliminación no ha sido descrita en los animales domésticos, pero en las personas, es de 36 horas, aproximadamente. La droga es metabolizada en el hígado pero también es excretada sin sufrir cambios. La eliminación de la clorpropamida es aumentada por la alcalinización de la orina; está disminuida en las orinas ácidas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los agentes antidiabéticos orales están contraindicados en las siguientes situaciones: quemaduras pronunciadas, trauma grave, infecciones importantes, coma diabético y otros cuadros hipoglucémicos, cirugía mayor, cetosis, cetoacidosis y otros cuadros acidóticos significativos. La clorpropamida sólo debe ser usada cuando sus posibles beneficios superan a los riesgos durante una insuficiencia adrenal o pituitárica no tratada, deterioro de la función tiroidea, cardíaca, renal o hepática, vómitos prolongados, fiebre alta, malnutrición o cuadros debilitantes o cuando se presenta retención de líquidos.

Efectos adversos

La hipoglucemia y las alteraciones gastrointestinales son los efectos adversos observados con mayor frecuencia con el uso de este agente. El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, anorexia, diarrea, hepatotoxicidad, erupciones cutáneas, languidez y otros efectos neurológicos centrales, y toxicidad hematológica son todos efectos posibles.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro durante la preñez no ha sido establecido. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La clorpropamida ingresa en la leche materna; en las personas no se recomienda su uso durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Una profunda hipoglucemia es el punto de mayor interés después de una sobredosis. Se deben emplear los protocolos de vaciamiento intestinal cuando sea necesario. Debido a su larga vida media, el control de la glucemia y el tratamiento con glucosa parenteral pueden ser pasos necesarios durante varios días. La sobredosis puede requerir un control adicional (gases en sangre, electrólitos séricos) y un tratamiento de soporte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clorpropamida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALCOHOL. En las personas que han ingerido alcohol dentro de un plazo de 48-72 horas de haber recibido clorpropamida, se ha descrito una reacción de tipo disulfiram (anorexia, náuseas, vómitos).
- BARBITÚRICOS. La duración de la acción de los barbitúricos puede estar prolongada.

Las siguientes drogas pueden potenciar la hipoglucemia si se administran junto con la clorpropamida o pueden ser desplazadas de su unión con las proteínas plasmáticas por la clorpropamida causando así un aumento de los efectos farmacológicos de ambos agentes involucrados.

- **CLORANFENICOL**
- **BETA-BLOQUEANTES**
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo el amitraz y, posiblemente, la selegilina)
- **AINE**
- **PROBENECIDA**
- SALICILATOS
- **SULFONAMIDAS**
- **WARFARINA**

Las siguientes drogas pueden potenciar la hiperglucemia si son administradas junto con clorpropamida.

- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (diltiazem, amlodipina)
- CORTICOSTEROIDES
- **ESTRÓGENOS**
- ISONIAZIDA
- FENOTIACINAS
- FENITOÍNA
- **TIACIDAS**
- MEDICAMENTOS TIROIDEOS

Consideraciones de laboratorio

 La clorpropamida puede provocar un leve aumento de los valores de las enzimas hepáticas, el nitrógeno ureico sanguíneo o la creatinina sérica.

Posologías

Para el tratamiento adyuvante de la diabetes insípida en perros y gatos. Los efectos beneficiosos pueden ser vistos en menos del 50% de los animales tratados. Se debe dejar transcurrir un período de prueba de al menos 1 semana antes de evaluar el efecto.

■ CANINOS/FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la diabetes insípida en animales con deficiencia parcial de ADH.

 a) 10-40 mg/kg/día oral (Randolph y Peterson, 1994; Behrend, 2003b). b) Perros: 50-250 mg totales oral por día; gatos: 50 mg totales oral por día (Hoskins, 2005b).

Controles

- Electrólitos séricos, osmolaridad del plasma y la orina, flujo de micción; si se la utiliza para la diabetes insípida.
- Glucemia.

Ouímica/Sinónimos

La clorpropamida, un antidiabético oral derivado de la sulfonilurea, es un polvo cristalino blanco con un ligero olor. Es casi insoluble en agua.

La clorpropamida también puede ser conocida como: clorpropamidum, Anti-D®, Chlomide®, Clordiabet®, Copamide®, Deavynfar®, Diabecontrol®, Diabeedol®, Diabemide®, Diabenese®, Diabet®, Diabexan®, Diabiclor®, Diabines®, Diabitex®, Dibecon®, Glicoben®, Gliconorm®, Glicorp®, Glycemin®, Glymese®, Hypomide®, Idle®, Insogen®, Normoglic®, Novo-Propamide®, Propamide® o Trane®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de clorpropamida deben ser guardadas en envases bien cerrados y mantenidos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clorpropamida (tabletas): 100 y 250 mg; Diabenese® (Pfizer); genéricos; (Rx).

CLORSULON

Curatrem®, Ivomec Plus®

ANTIPARASITARIO (contra Fasciola)

Consideraciones al recetar

- Activo contra Fasciola hepática adulta.
- No para bovinos lecheros hembras.
- ▼ Tiempo de retiro prefaena de 8 días a la dosis aprobada para Cutrem® y 49 días para Ivomec Plus®.

Usos/Indicaciones

El clorsulon está aprobado para ser usado en el tratamiento de las formas inmaduras y adultas de *Fasciola hepatica* (distomatosis o duela hepática) en los bovinos. No es efectivo contra los distomas inmaduros de menos de 8 semanas de vida. También tiene actividad contra *Fasciola gigantica*. Aunque no está aprobado, la droga ha sido usada en la práctica en otras especies (por ej., ovejas, llamas). Tiene actividad contra *F. magna* en las ovejas pero no es completamente efectiva para erradicar a los organismos después de una sola dosis limitando mucho, de esta manera, la utilidad clínica contra este parásito. El clorsulon tampoco es efectivo contra la duela del rumen (*Paramphistomum*).

Farmacología/Acciones

En las fasciolas susceptibles, clorsulon inhibe a las enzimas glucolíticas 3-fosfoglicerato cinasa y fosfogliceromutasa bloqueando de esta manera la vía glucolítica de Embden-Meyerhof; el parásito es privado de su principal fuente de energía metabólica y muere. El clorsu-

lon en dosis de 7 mg/kg es efectivo contra *F. hepatica* migrante a las 8 semanas posterior a la infección; sin embargo, a 2 mg/kg es efectivo contra el parásito adulto (14 semanas posinfección).

Farmacocinética

Después de la administración oral al bovino, la droga es absorbida con rapidez, alcanzando el nivel máximo a las 4 horas, aproximadamente. Alrededor del 75% de la droga circulante se encuentra en el plasma y el 25% en los eritrocitos. A las 8-12 horas después de la administración, el clorsulon alcanza los niveles máximos en los distomas hepáticos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se ha determinado el tiempo de retiro previo al ordeñe y la droga no está aprobada para ser usada en bovinos lecheros hembras en edad reproductiva.

La combinación del producto inyectable (*Ivomec Plus*®) debe aplicarse sólo por vía SC; no dar por vía IV ni IM. El fabricante advierte usar sólo en bovinos, ya que la droga puede provocar graves reacciones, incluyendo la muerte, en los perros.

Efectos adversos

Cuando se emplea siguiendo las instrucciones, la presentación de efectos adversos es poco probable con la suspensión oral (Curatrem®). Usando Ivomec Plus® puede aparecer inflamación local en el sitio de inyección.

Seguridad en reproducción y lactancia

Clorsulon es considerado seguro para ser empleado durante la preñez o en animales reproductores.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Clorsulon es muy seguro cuando es administrado por vía oral en bovinos y ovinos. Dosis de hasta 400 mg/kg no han producido toxicidad en las ovejas. Aún no se ha determinado una dosis tóxica para el bovino.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio Ninguna identificada.

Posologías

BOVINOS:

Para las infecciones por Fasciola hepatica:

 a) 7 mg/kg oral; depositar la suspensión sobre el dorso de la lengua (instrucciones en el prospecto del producto; Curatrem® – Merial).

Para las infecciones por Fasciola hepatica, gusanos redondos, parásitos pulmonares, larvas del bovino, piojos chupadores, ácaros de la sarna (véase la monografía de Ivermectina o el prospecto del producto para obtener más información acerca de su cobertura):

 a) Inyectar 1 ml/50 kg SC, detrás del hombro (instrucciones en el prospecto del producto; Ivomec Plus® – Merial).

OVINOS:

Para infecciones por Fasciola hepatica:

a) 7 mg/kg oral (Roberson, 1988a).

LLAMAS:

Para infecciones por Fasciola hepatica:

a) 7 mg/kg oral (Fowler, 1989).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

- Agitar bien antes de usar (Curatrem®).
- Tiempos de retiro para faena: 8 días para el Curatrem® y 49 días para el Ivomec Plus®).
- No usar en vacas lecheras en edad reproductiva.

Química/Sinónimos

El clorsulon, una bencenosulfonamida, tiene como nombre químico 4-amino-6-tricloroetenil-1,3-bencenodisulfonamida.

También puede ser conocido como: MK-401, Curatrem® o Ivomec®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que se dé instrucciones contrarias, clorsulon debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Clorsulon al 8,5% (85 mg/ml): rociador oral en cuartos o galones; *Curatrem*® (Merial); venta libre. Aprobado para su uso en bovinos. Tiempo de retiro prefaena = 8 días (cuando es empleado en la forma aprobada). Debido a que el tiempo de retiro para ordeñe no ha sido establecido, no usar en vacas lecheras en edad reproductiva.

Clorsulon al 10% (100 mg/ml) e Ivermectina al 1% (10 mg/ml): Inyección en 50, 200, 500 y 1000 ml. *Ivomec Plus*® (Merial); (producto de venta libre). Aprobado para inyección subcutánea en bovinos. No usar dentro de los 49 días previos a la faena; no usar en vacas lecheras en edad reproductiva.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

CLORTETRACICLINA

Aureomycin®, Pennchlor®

ANTIBIÓTICO DEL GRUPO DE LAS TETRACICLINAS

Consideraciones al recetar

- ▶ Antibiótico del grupo de las tetraciclinas usado principalmente en el agua o el alimento o como agente tópico de uso oftálmico.
- En la actualidad hay muchas bacterias resistentes; puede aún ser útil para el tratamiento de infecciones por micoplasmas, rickettsias, espiroquetas y clamidias.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad. Extremo cuidado: preñez. Cuidado: ante insuficiencia renal o hepáticas.
- Efectos adversos: malestar gastrointestinal, tinción de los dientes y los huesos en desarrollo, superinfecciones, fotosensibilidad.
- ▶ Interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

Hay varios productos con clortetraciclina aprobados para su uso en animales destinados a consumo humano. También puede ser útil para el tratamiento de infecciones susceptibles en perros, gatos, aves y pequeños animales (no en cobayos). Para más información, véase la sección Posologías.

Farmacología/Acciones

Por lo general, las tetraciclinas actúan como antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica por medio de la unión reversible a la subunidad ribosomal 30S de los microorganismos susceptibles impidiendo así la unión de estos ribosomas con el aminoacil ARN-transferencia. Se cree que las tetraciclinas se unen de manera reversible a la subunidad ribosomal 50S y, además, alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática en los microorganismos susceptibles. En altas concentraciones, las tetraciclinas pueden inhibir la síntesis proteica en las células mamíferas.

Como clase, las tetraciclinas tienen actividad contra la mayoría de los micoplasmas, las espiroquetas (incluyendo el microorganismo de la enfermedad de Lyme), las clamidias y las rickettsias. En relación con las bacterias grampositivas, las tetraciclinas tienen actividad contra algunas cepas de estafilococos y estreptococos pero la resistencia por parte de estos microorganismos está en aumento. Las bacterias grampositivas que suelen estar cubiertas por las tetraciclinas incluyen: Actinomyces spp, Bacillus anthracis, Clostridium perfringens y tetani, Listeria monocytogenes y Nocardia. Entre las bacterias gramnegativas contra las que las tetraciclinas tienen actividad in vitro e in vivo incluyen: Bordetella spp, Brucella, Bartonella, Haemophilus spp, Pasteurella multocida, Shigella y Yersinia pestis. Muchas o la mayoría de las cepas de E. coli, Klebsiella, Bacteroides, Enterobacter, Proteus y Pseudomonas aeruginosa son resistentes a las tetraciclinas. A pesar de que la mayoría de las cepas de Pseudomonas aeruginosa muestran resistencia in vitro a las tetraciclinas, aquellos compuestos que logran altas concentraciones en la orina (por ej., tetraciclina, oxitetraciclina) han estado asociados con la cura clínica en perros con infección urinaria secundaria a este microorganismo.

La oxitetraciclina, la clortetraciclina y la tetraciclina comparten espectros casi idénticos de actividad y patrones de resistencia cruzada y el disco de susceptibilidad a una tetraciclina es lo usado, in vitro la mayoría de las veces, para la susceptibilidad a la clortetraciclina.

Farmacocinética.

Dirigirse a la monografía de Oxitetraciclina para información general sobre la farmacocinética de las tetraciclinas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La clortetraciclina está contraindicada en pacientes hipersensibles a esta u otra tetraciclina. Debido a que las tetraciclinas pueden retardar el desarrollo esquelético del feto y colorear los dientes deciduales, sólo deben ser usadas en la segunda mitad de la preñez, cuando los beneficios superan a los riesgos fetales. Se considera que la oxitetraciclina, la clortetraciclina y la tetraciclina tienen más probabilidades de causar estas anormalidades que la doxiciclina o la miniciclina.

En los pacientes con insuficiencia renal o deterioro de la función hepática, la clortetraciclina debe ser usada con cautela. Se recomienda el uso de dosis más bajas que lo usual y aumentar los controles de la función renal y la hepática. Evitar la administración concurrente de otras drogas nefrotóxicas o hepatotóxicas.

Debido a que pueden causar una enterotoxemia clostridial en los cobayos, la clortetraciclina no debe emplearse en esta especie.

Efectos adversos

La clortetraciclina administrada a animales jóvenes puede causar coloración de los huesos y los dientes llevándolos a un color amarillo, marrón o gris. El uso de altas dosis o la administración prolongada puede demorar el desarrollo y la cicatrización ósea.

Altos niveles de tetraciclinas pueden ejercer un efecto antianabólico, el cual puede provocar un aumento del nitrogeno ureico sanguíneo y/o de la hepatotoxicidad, en particular en pacientes con disfunción renal preexistente. Como la función renal se deteriora secundariamente al acúmulo de la droga, este efecto puede ser exacerbado.

En los rumiantes, la administración de altas dosis por vía oral puede causar una depresión de la flora ruminal y estasis ruminorreticular. La inyección IV rápida de productos basados en propilenglicol no diluido puede causar hemólisis intravascular, con la resultante hemoglobinuria. Los productos basados en propilenglicol también causan efectos cardiodepresores cuando son administrados a terneros.

En los pequeños animales, las tetraciclinas pueden causar náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Los gatos no toleran muy bien la administración oral de tetraciclina u oxitetraciclina, pudiéndose observar signos de cólico, fiebre, pérdida de pelo y depresión. Hay informes que mencionan que el uso prolongado de tetraciclina puede causar formación de urolitos en los perros.

Los caballos que están estresados por cirugía, anestesia, trauma, etc., pueden manifestar graves diarreas después de recibir tetraciclinas (en especial con la administración oral).

El tratamiento con tetraciclina (sobre todo el uso prolongado) puede provocar el sobredesarrollo (superinfección) de bacterias y hongos no susceptibles.

Las tetraciclinas han sido asociadas con reacciones de fotosensibilidad y, rara vez, con hepatotoxicidad o discrasias sanguíneas.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

Las tetraciclinas son excretadas en la leche pero como gran parte de la droga estará unida al calcio lácteo, es poco probable que sea importante para las crías en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad agua

Por lo general, las tetraciclinas son bien toleradas después de una sobredosis aguda. Los perros que reciben más de 400 mg/kg/día por vía oral o 100 mg/kg/día IM de oxitetraciclina no mostraron toxicidad alguna. Lo más probable es que la sobredosis oral se asocie con alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia y/o diarrea). Si el paciente desarrolla emesis o diarrea grave, es necesario controlar el desequilibrio hidroelectrolítico y hacer los remplazos que sean necesarios. La sobredosis crónica puede conducir al acúmulo de la droga y a la nefrotoxicidad.

La alta dosis por vía oral dada a rumiantes puede causar depresión de la microflora ruminal y estasis ruminorreticular. Una rápida inyección IV de los productos a base de propilen-glicol no diluido puede causar hemólisis intravascular con la resultante hemoglobinuria.

La inyección IV rápida de tetraciclina ha inducido un colapso transitorio y arritmias cardíacas en varias especies, presumiblemente debido a la quelación con los iones calcio en circulación. La sobredosis podría exacerbar este efecto si se hace una inyección IV demasiado rápida. Si la droga va a ser administrada por vía IV rápida (en menos de 5 minutos), algunos veterinarios recomiendan el tratamiento previo del animal con gluconato de calcio IV.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clortetraciclina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS O AMINOGLUCÓSIDOS. Las drogas bacteriostáticas, como las tetraciclinas, pueden interferir con la actividad bactericida de las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos; sin embargo, hay cierta controversia al considerar la importancia clínica real de esta interacción.
- DIGOXINA. Las tetraciclinas pueden aumentar la biodisponibilidad de la digoxina en un pequeño porcentaje de pacientes (personas) y conducen a la toxicidad con digoxina. Estos efectos pueden persistir durante meses después de haber suspendido la administración de las tetraciclinas.
- CATIONES DI OTRIVALENTES (antiácidos orales, catárticos salinos u otros productos gastrointestinales que contengan aluminio, calcio, hierro, magnesio, cinc o bismuto). Cuando son administrados por vía oral, las tetraciclinas pueden quelar los cationes di o trivalentes, lo que puede disminuir la absorción de las tetraciclinas o de otras drogas si contienen estos cationes; se recomienda que todas las tetraciclinas de uso oral sean dadas al menos 1-2 horas antes o después de los productos que contengan cationes.
- WARFARINA. Las tetraciclinas pueden disminuir la actividad plasmática de la protrombina y los pacientes que están bajo un tratamiento anticoagulante (por ej., con warfarina) pueden necesitar un ajuste de la dosis.

Consideraciones de laboratorio

- Las tetraciclinas (no la minociclina) pueden causar falsas elevaciones de catecolaminas en orina cuando se usan métodos fluorométricos de medición.
- Se ha informado que las tetraciclinas pueden causar falsos positivos en los resultados de glucosa en orina si se usa la técnica del sulfato cúprico para su determinación (reactivo de Benedict, Clinitest®) pero esto puede ser el resultado del ácido ascórbico que se encuentra en algunas formulaciones parenterales de las tetraciclinas. Estas últimas también pueden causar falsos negativos ante la determinación de glucosa en orina usando el método de la glucosa oxidasa (Clinistix®, Tes-Tape®).

Posologías

CANINOS/FELINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 25 mg/kg/6-8 horas oral (Papich, 1992).
- b) Para impedir la recurrencia de la conjuntivitis por micoplasmas o clamidias en grandes gateríos en los que la medicación tópica no es práctica: polvo de clortetraciclina soluble colocado en el alimento a una dosis de 50 mg/día por gato durante 1 mes (Carro, 1994).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Nota: no se recomienda su uso en cobayos.

- a) Conejos: 50 mg/kg oral cada 12-24 horas (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Chinchillas: 50 mg/kg/12 horas oral (Hayes, 2000).
- c) Hámsteres: 20 mg/kg IM o SC cada 12 horas; ratones: 25 mg/kg SC o IM cada 12 horas; ratas: 6-10 mg/kg SC o IM cada 12 horas (Adamcak y Otten, 2000).

AVES:

a) Para el tratamiento de la clamidiosis: en los pequeños pájaros, agregar clortetraciclina en el alimento, a una concentració del 0,05%; los psitácidos más grandes requieren una concentración al 1% (Flammer, 1992).

- b) Rátidas: 15-20 mg/kg oral 3 veces por día (Jenson, 1998).
- c) Palomas: 50 mg/kg oral cada 6-8 horas; o 1000-1500 mg/3,8 L de agua de bebida; ante climas calurosos, hacer de nuevo la mezcla cada 12 horas. Es mejor usarlo en combinación con la tilosina para el complejo ornitosis. El calcio inhibe la absorción; por lo tanto, se debe suspender la administración de pellets en capas y arenosos durante el tratamiento (Harlin, 2006).

■ BOVINOS/PORCINOS:

Para infecciones susceptibles:

 a) 6-10 mg/kg IV o IM; 10-20 mg/kg oral (nota: aunque no se especifica en esta referencia, la clortetraciclina suele ser administrada 1 vez por día) (Howard, 1993).

Química/Sinónimos

La clortetraciclina, un antibiótico del grupo de las tetraciclinas, se presenta en cristales amarillos e inodoros. Es ligeramente soluble en agua.

La clortetraciclina puede también ser conocida como: A-377, NRRL-2209, SF-66, *Aureomycin* o *CLTC*® 100 MR.

Almacenamiento/Estabilidad

La clortetraciclina debe ser almacenada en envases herméticos y protegidos de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Hay varias preparaciones para agregar al alimento o al agua que contienen clortetraciclina. Los nombres comerciales incluyen *Aureomycin*® (Fort Dodge), *CTC*® (AgriLabs), *CLTC*®100 MR (Philbro); (AL Labs); *CLTC*®100 MR (Pennfield/Durvet). Hay también productos combinados que contienen clortetraciclina y sulfametacina (*Aureomycin Sulmet*®, *Aureo S 700*®), clortetraciclina, sulfametacina y penicilina (*Aureomix 500*®, *Pennclor SP 250* & 500®), clortetraciclina, sulfatiazol y penicilina (*Aureozol 500*®).

Véanse los prospectos de cada producto para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

CLOXACILINA SÓDICA CLOXACILINA BENZATÍNICA

Orbenin-DC®, Dry-Clox®, Dariclox®

PENICILINA ANTIESTAFILOCÓCICA

Consideraciones al recetar

- Isoxazolilpenicilina (antiestafilocócica) intramamaria.
- ▶ Contraindicación: hipersensibilidad a las penicilinas.
- Formulación para uso oral (en las personas) que ya no se comercializa en los EE.UU.

Usos/Indicaciones

La cloxacilina se usa por infusión intramamaria para vacas lecheras secas y en lactación.

Farmacología/Acciones

La cloxacilina, la dicloxacilina y la oxacilina tienen casi el mismo espectro de acción y pueden ser consideradas equivalentes desde

un punto de vista terapéutico cuando se las compara por su actividad in vitro. Estas penicilinas resistentes a la penicilinasa tienen un espectro más estrecho de actividad que las penicilinas naturales. Su eficacia antimicrobiana está dirigida principalmente contra las cepas productoras de penicilinasas de cocos grampositivos, en particular contra Staphylococcus spp. Algunas veces son denominadas penicilinas antiestafilocócicas. Hay cepas documentadas de Staphylococcus spp que son resistentes a estas drogas (también denominadas Staphylococcus resistentes a la meticilina), pero estas cepas no se han convertido aún en un problema importante en veterinaria. A pesar de que esta clase de penicilinas tienen actividad contra algunas otras bacterias aeróbicas grampositivas y gramnegativas y contra anaerobios, otros antibióticos (penicilinas y otros) suelen ser una mejor elección. Las penicilinas resistentes a las penicilinasas son inactivas contra rickettsias, micobacterias, hongos, micoplasmas y virus.

Farmacocinética

La cloxacilina sólo está disponible en los EE.UU. en formulaciones para aplicación intramamaria.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Debido a que pueden tener reacción cruzada, usar las penicilinas con cuidado en pacientes con hipersensibilidad documentada a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas).

Efectos adversos

Los efectos adversos con las penicilinas no suelen ser importantes y tienen una tasa de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y se pueden manifestar por medio de erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemias, linfadenopatía y anafilaxia completa. En las personas se ha estimado que el 1-15% de los pacientes hipersensibles a las cefalosporinas también lo son a las penicilinas. La incidencia de esta reacción cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas cruzan la placenta y su uso seguro durante la gestación no ha sido establecido con firmeza; sin embargo, no se ha documentado ningún problema teratogénico con estas drogas. No obstante, sólo usarlas cuando los posibles beneficios superen a los riesgos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación por infusión intramamaria es poco probable que posea mucho riesgo para el paciente pero puede prolongar el tiempo de retiro.

Interacciones medicamentosas

No es probable el desarrollo de interacciones medicamentosas significativas cuando se utiliza la dosificación intramamaria en la forma aprobada.

Consideraciones de laboratorio

No hay nada específico a considerar.

Posologías

Nota: las formulaciones para uso oral no están más disponibles en el comercio en los EE.UU.; véase la dicloxacilina para uso oral.

■ CANINOS

Para infecciones susceptibles:

- a) 20-40 mg/kg oral cada 8 horas (Vaden y Papich, 1995).
- b) Para piodermia, discoespondilitis u osteoartritis por estafilococos: 10-15 mg/kg oral cada 6 horas durante 14-84 días.
- c) Para infecciones sistémicas, bacteriemia: 10-40 mg/kg oral cada 6-8 horas, durante 7-14 días (Greene y Watson, 1998).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 20-40 mg/kg oral o IM, cada 6-8 horas (Papich, 1988).
- b) Para piodermias, discoespondilitis u osteoartritis por estafilococos: 10-15 mg/kg oral cada 6 horas durante 14-84 días.
- c) Para infecciones sistémicas, bacteriemia: 10-40 mg/kg oral cada 6-8 horas durante 7-14 días (Greene y Watson, 1998).

BOVINOS:

Para la mastitis (tratamiento o profilaxis) causada por microorganismos susceptibles:

a) Vacas en lactancia (usando la fórmula para vacas lactantes; Dari-Clox®); después de sacar la leche y desinfectar el pezón, instilar el contenido de la jeringa; masajear. Repetir cada 12 horas, 3 aplicaciones totales.

Vacas secas (no lactantes) (usando la fórmula para vacas secas; benzatina): después de la última lactación (o al inicio del período seco) instilar el contenido de la jeringa y masajear en cada cuarto mamario. (Prospecto en el envase, *Dari-Clox®*, *Orbenin-DC®* Beecham; *Dri-Clox®* - Fort Dodge).

Controles

■ Debido a que las penicilinas tienen mínima toxicidad asociada con su uso, el control de la eficacia es todo lo que se requiere, a menos que se presenten signos de toxicidad. Los niveles séricos y el control terapéutico de la droga no son realizados como rutina con estos agentes.

Información al cliente

- Producto para vaca seca (benzatina; *Orbenin-DC®*, *Dry-Clox®*): tiempo de retiro para faena = 28-30 días (dependiendo del producto utilizado).
- Producto para vaca lactante (Dariclox®): tiempo de retiro cuando se usa según protocolo aprobado = 48 horas para ordeñe; 10 días para faena.

Química/Sinónimos

La cloxacilina sódica es una isoxazolilpenicilina semisintética resistente a la penicilinasa. Está disponible en el comercio como sal sódica monohidratada que se presenta como un polvo cristalino inodoro, blanco y con gusto amargo. Es libremente soluble en agua y soluble en alcohol, y tiene un p K_a de 2,7. Un miligramo de cloxacilina sódica contiene no menos de 825 µg de cloxacilina.

La cloxacilina benzatínica se presenta como un polvo blancoblanquecino que es ligeramente soluble en agua y en alcohol. La suspensión al 1% (10 mg/ml) tiene un pH de 3-6,5.

La cloxacilina sódica también puede ser conocida como: BRL-1621, cloxacilina de sodio, clorfenilmetil isoxazolil penicilina sódica, metilclorofenil isoxazolil penicilina sódica, cloxacillinum natricum o P-25; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante indique lo contrario, la cloxacilina benzatínica o la cloxacilina sódica en jeringas para mastitis deben ser almacenadas a temperaturas inferiores a 25 °C en envases cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Cloxacilina benzatínica: 500 mg (de cloxacilina) en gel de aceite de maní, en jeringa con 10 ml para infusión intramamaria: *Orbenin-DC®* (Schering-Plough), *Dry-Clox®* (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su uso en vacas lecheras durante el período seco (inmediatamente después del último ordeñe o en la fase temprana del período seco). No usar 30 días antes del parto (28 días para *Orbenin-DC®*). Tiempo de retiro prefaena = 30 días (28 días para *Orbenin-DC®*). Se ha establecido una tolerancia de 0,01 ppm como residuo despreciable en carne comestible no cocida y en la leche del bovino.

Cloxacilina sódica: 200 mg (de cloxacilina) en aceite vegetal; jeringa con 10 ml para infusión intramamaria: *Dariclox*® (Schering-Plough); (Rx). Aprobado para su uso en vacas lecheras en lactancia. Cuando se usa bajo el esquema aprobado, el tiempo de retiro preordeñe es 48 horas mientras que el tiempo de retiro prefaena es 10 días.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

CODEÍNA, FOSFATO DE CODEÍNA, SULFATO DE

OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- Opiáceo utilizado para la analgesia, la tos y, algunas veces, la diarrea en perros y gatos.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a los narcóticos, si se recibe un inhibidor de la monoamino oxidasa (amitraz, selegilina?) o diarrea causada por la ingestión de un tóxico hasta que la toxina sea eliminada.
- ▶ Situaciones en las que los narcóticos deben ser utilizados con cuidado: hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, enfermedad de Addison, daño craneano o aumento de la presión intracraneana y un cuadro abdominal agudo (por ej., cólico), ya que puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico de estos cuadros; en los gerontes o en pacientes con grave debilidad; usar con extremo cuidado en pacientes con enfermedades respiratorias o con disfunción respiratoria aguda.
- ▶ Los efectos adversos más probables incluyen: sedación, constipación, altas dosis pueden causar depresión respiratoria. Los gatos pueden mostrar estimulación del SNC.
- Sustancia controlada (clase II, cuando se la usa como único agente).

Usos/Indicaciones

En la medicina de los pequeños animales, la codeína es usada principalmente como un analgésico oral cuando los salicilatos no son efectivos y no se requiere un opiáceo parenteral. También puede ser útil como antitusivo o antidiarreico.

Farmacología/Acciones

La codeína posee actividad similar a la de otros opiáceos agonistas. Es un antitusivo efectivo y un analgésico leve. Produce una depresión respiratoria similar, a la de la morfina a dosis analgésicas equivalentes. Para más información sobre la farmacología de los opiáceos, véase: Analgésicos narcóticos agonistas (opiáceos), farmacología de los.

Farmacocinética

No se encontró información específica para los animales domésticos; los siguientes son datos de medicina humana, a menos que se diga lo contrario. Después de una administración oral, las sales de codeína son absorbidas con rapidez. La codeína tiene una efectividad equivalente a 2/3 en comparación a su administración parenteral. Después de la dosificación oral, el inicio de acción suele estar dentro de los 30 minutos y los efectos analgésicos persisten durante 4-6 horas. La codeína es metabolizada en el hígado y luego es excretada por orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Todos los opiáceos deben ser usados con cuidado en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocor-

tical (enfermedad de Addison) y en gerontes o pacientes muy débiles. La codeína está contraindicada en casos en los que el paciente es hipersensible a los analgésicos narcóticos o en quienes están recibiendo un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO). También está contraindicada en casos con diarrea causada por la ingestión de toxinas (hasta que éstas sean eliminadas del tracto gastrointestinal) o cuando es usada repetidamente en la enfermedad intestinal inflamatoria grave.

La codeína debe ser empleada con cautela en pacientes con daño craneano o aumento de la presión intracraneana o en aquellos con cuadros abdominales agudos (por ej., cólico), ya que puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico de estos cuadros. Usar con extremo cuidado en los pacientes que sufren enfermedades respiratorias o disfunción respiratoria aguda (por ej., edema pulmonar secundario a la inhalación de humo).

Los opiáceos están contraindicados en pacientes que han sido picados por escorpiones de las especies *Centruroides sculpturatus Ewing y C. gertschi Stahnke*, ya que pueden potenciar a estos venenos.

No usar en combinación con productos que contienen acetaminofeno en los gatos.

Efectos adversos

Por lo general, la codeína es bien tolerada pero los efectos adversos son posibles, en particular en dosis altas o con uso repetido. La sedación es el efecto visto con mayor frecuencia. Los posibles disturbios gastrointestinales incluyen anorexia, vómitos, constipación, íleo y espasmos de los conductos biliar y pancreático. Por lo general, la depresión respiratoria no es notada a menos que el paciente reciba altas dosis o esté en riesgo (véase Contraindicaciones).

En los gatos, los opiáceos pueden causar estimulación del SNC con hiperexcitabilidad, temblores musculares y convulsiones.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los opiáceos cruzan la placenta. Dosis muy altas en ratones han causado una demora en la osificación. El uso durante la preñez sólo debe hacerse cuando los beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez).

Aunque la codeína ingresa en la leche materna, no se han documentado problemas con su uso en madres en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis de opiáceos puede producir una profunda depresión respiratoria y/o del SNC en la mayoría de las especies. Otros efectos pueden incluir colapso cardiovascular, hipotermia e hipotonía de los músculos esqueléticos. La codeína ingerida debe ser removida, cuando sea posible, usando los protocolos estándares para vaciamiento intestinal. Debido a que pueden ocurrir cambios rápidos en el estado neurológico central, la inducción del vómito debe intentarse con cautela. La naloxona es el agente de elección para el tratamiento de la depresión respiratoria. En una sobredosis masiva, se puede necesitar repetir la administración de la naloxona y los animales deben ser observados de cerca debido a que sus efectos pueden disminuir antes de que se hayan logrado niveles subtóxicos de codeína. El

soporte ventilatorio mecánico también debe ser considerado en casos de grave depresión respiratoria. Una sobredosis importante que involucre a cualquier opiáceo debe ser controlada de cerca; se sugiere contactar con algún centro de control de intoxicación animal para obtener más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo codeína, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOLINÉRGICOS. Su uso junto con codeína puede aumentar el desarrollo de constipación.
- ANTIDEPRESIVOS (tricíclcicos/inhibidores de la MAO). Pueden potenciar los efectos depresores sobre el SNC.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC (anestésicos, antihistamínicos, fenotiacínicos, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc.). Pueden causar una mayor depresión del SNC o respiratoria cuando se usan junto con la codeína.
- QUINIDINA. Puede inhibir la transformación de la codeína a morfina en el hígado disminuyendo de esta forma su eficacia.

Consideraciones de laboratorio

Ya que pueden aumentar la presión sobre el tracto biliar, los opiáceos pueden elevar la concentración plasmática de amilasa y de lipasa hasta 24 horas después de su administración.

Posologías

■ CANINOS:

Como antitusivo:

- a) 1-2 mg/kg oral cada 6-12 horas (Fenner, 1994).
- b) Comenzar con una dosis baja de 0,1-0,3 mg/kg oral cada 8-12 horas, pudiendo alcanzar una dosis alta de 1-2 mg/kg oral cada 6-12 horas. Cualquiera sea el punto de inicio, puede ser necesario aumentar la dosis para alcanzar un nivel efectivo satisfactorio (Church, 2003).

Como analgésico:

- a) Para un dolor agudo leve a moderado: 0,5-2 mg/kg oral ajustando a efecto cada 6-12 horas. Se puede usar para el dolor crónico en la dosis más baja posible (Mathews, 2000).
- b) En combinación con acetaminofeno: usando una tableta con dosis combinada fija de 60 mg de codeína y 300 mg de acetaminofeno (*Tylenol*® 4): 1-2 mg/kg (de codeína) oral cada 6-8 horas. Usando codeína sola: 1-4 mg/kg oral cada 1-6 horas (Hansen, 1994; Hardie, 2000). Nota: no usar en gatos.

Como antidiarreico:

a) 0,25-0,5 mg/kg oral cada 6-8 horas (Sherding y Johnson, 1994).

FELINOS:

Nota: NO usar el producto combinado que contiene acetaminofeno. Como analgésico:

- a) Para el dolor agudo leve a moderado: 0,5-2 mg/kg oral, ajustado a efecto, cada 6-12 horas. Puede ser usado para el dolor crónico a la dosis más baja posible (Mathews, 2000).
- b) 0,5-2 mg/kg oral cada 6-8 horas (Scherk, 2003a).

CONEJOS:

Usando el elixir combinado con acetaminofeno:

a) 1 ml en 10-20 ml en el agua de bebida (agregar dextrosa para aumentar la palatabilidad) (Ivey y Morrisey, 2000).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos (véase arriba).

Información al cliente

- Mantener fuera del alcance de los niños.
- No usar el producto que contiene acetaminofeno (*Tylenol*® 3) en gatos.
- Informar al veterinario cualquier cambio significativo en la conducta o el nivel de actividad o ante la presentación de signos gastrointestinales (constipación, falta de apetito, vómitos).

Química/Sinónimos

La codeína, un opiáceo agonista derivado del fenantreno, está disponible como base y en tres sales diferentes. La codeína base es ligeramente soluble en agua y libremente soluble en alcohol. El fosfato se presenta como finos cristales tipo aguja de color blanco o como un polvo cristalino blanco; es libremente soluble en agua. El sulfato se parece al fosfato pero es soluble en agua.

El fosfato de codeína también puede ser conocido como: fosfato de codeína hemihidratado, codeini fosfas, codeini fosfas hemihidricus y codeinii fosfas; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de fosfato o sulfato de codeína deben ser almacenadas en envases resistentes al paso de la luz y bien cerrados, mantenidos a temperatura ambiente. El fosfato de codeína inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente (evitar el congelamiento) y protegido de la luz. No usar el producto inyectable si está coloreado o contiene precipitados.

El fosfato de codeína inyectable es compatible con glicopirrolato o clorhidrato de hidroxicina. Es incompatible con aminofilina, cloruro de amonio, amobarbital sódico, clorotiacida sódica, heparina sódica, meticilina sódica, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, fenitoína sódica, secobarbital sódico, bicarbonato de sodio, yoduro de sodio y tiopental sódico.

Formas posológicas /Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 1. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hay muchos productos disponibles que contienen codeína. El siguiente es un listado parcial:

Codeína (fosfato) en solución: 15 mg/5ml en 500 ml y UD de 5 ml; Codeine Phosphate (Roxane); (Rx; C-II).

Codeína (sulfato) en tabletas: 15, 30 y 60 mg; genéricos; Rx; C-II). Codeína (fosfato) para inyección parenteral: 15 mg/ml y 30 mg/ml en jeringa con 2 ml (*Carpuject*); genéricos; (Rx, C-II).

Codeína (fosfato), antitusivo con expectorante: 10 mg de fosfato de codeína y 200 mg de guaifenesina; 10 mg de fosfato de codeína y 100 mg de guaifenesina. Hay muchas marcas comerciales; (C-V; C-III; ciertos estados pueden restringir un nivel alto; venta libre o Rx).

Codeína (fosfato) en tabletas: 7,5 mg (#1), 15 mg (#2), 30 mg (#3) y 60 mg (#4) de codeína con 300 mg de acetaminofeno; *Tylenol® with Codeine's 1, 2, 3, 4* (McNeil); genéricos; (Rx; C-III). **ADVERTENCIA**: no usar en gatos.

Codeína (fosfato) en tabletas: 15 mg (#2), 30 mg (#3), 60 mg (#4) con 320 mg de aspirina; *Empirin® with Codeine's 2, 3, 4* (GlaxoWellcome); genéricos; (Rx, C-III).

Nota: los productos que sólo contienen codeína son sustancias controladas clase II mientras que aquellos con aspirina o acetaminofeno son clase III. La codeína presente en jarabes para la tos es clase V o III, dependiendo del estado.

COLCHICINA

ANTIINFLAMATORIO

Consideraciones al recetar

- ▶ Antiinflamatorio de características únicas ocasionalmente usado en perros para cirrosis/fibrosis hepática; relativamente experimental.
- ▶ Contraindicaciones: grave disfunción renal, gastrointestinal o cardíaca.
- Cuidado: en pacientes debilitados o en gerontes.
- ▶ Teratogénico; reduce la espermatogénesis.
- ▶ Los efectos adversos más probables son malestar gastrointestinal (pueden ser signos tempranos de toxicidad) pero es posible observar importantes efectos, incluyendo mielosupresión.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la colchicina ha sido propuesta como tratamiento para la amiloidosis en los pequeños animales. Sin embargo, para que la colchicina sea efectiva, debe ser dada al comienzo del curso de la enfermedad y será inefectiva una vez ocurrida la insuficiencia renal. En el momento de escribir esta monografía, no existía evidencia concluyente sobre su eficacia para esta indicación en los perros.

También se ha propuesto a la colchicina para el tratamiento de la fibrosis hepática crónica, presumiblemente debido a la disminución de la formación y aumento del desdoblamiento del colágeno.

Farmacología/Acciones

La colchicina inhibe la división celular durante la metafase al interferir con la formación sol-gel y el huso mitótico. Se cree que el mecanismo para su actividad antifibrótica es secundario a la estimulación de la actividad de colagenasas.

Aparentemente, la colchicina bloquea la síntesis y la secreción del amiloide sérico tipo A (una proteína reactiva de fase aguda) por parte de los hepatocitos impidiendo, de esta manera, la formación del factor favorecedor de amiloide y la disposición del amiloide.

La colchicina es conocida mejor en medicina humana por su actividad antigota. El mecanismo para este efecto no está comprendido del todo, pero es probable que esté relacionado con la capacidad de la droga para reducir la respuesta inflamatoria a la disposición de los cristales de urato monosódico.

Farmacocinética

No se encontró información específica para los animales domésticos; los siguientes son datos provenientes de las personas y de animales de laboratorio, a menos que se indique lo contrario. Después de la administración oral, la colchicina es absorbida a través del tracto gastrointestinal. Parte de la droga absorbida es metabolizada en el hígado (efecto de primer paso). Estos metabolitos y la droga

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La colchicina está contraindicada en pacientes con grave disfunción renal, gastrointestinal o cardíaca y se debe usar con cautela en los estadios iniciales de estos desórdenes. Se debe usar con cuidado en gerontes y en pacientes debilitados.

El uso de la colchicina en medicina veterinaria es controvertido, ya que la seguridad y la eficacia no están bien documentadas.

Efectos adversos

Hay poca experiencia con la colchicina en los animales domésticos. Hay informes que mencionan que la colchicina produce náuseas, vómitos y diarrea en los perros pero se piensa que esto ocurre con poca frecuencia a la dosis usada. La neutropenia es un efecto adverso muy raro.

En las personas, se han observado efectos gastrointestinales (dolor abdominal, anorexia, vómitos, diarrea) y pueden ser una indicación temprana de toxicidad; si se presentan estos signos, se recomienda suspender la administración de la droga. La administración prolongada ha causado mielosupresión. Se ha observado una grave irritación local cuando ocurre extravasación durante la aplicación IV; también se ha informado del desarrollo de tromboflebitis.

Seguridad en reproducción y lactancia

Debido a que se ha demostrado que la colchicina es teratogénica en los animales de laboratorio (ratones y hámsteres), debe ser usada durante la preñez sólo cuando los posibles beneficios superen a los riesgos. La colchicina puede disminuir la espermatogénesis. En las personas, la FDA clasifica a esta droga (cuando se administra por vía ORAL) como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En las personas, la FDA clasifica a esta droga (cuando es administrada por vía PARENTERAL) como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

Se desconoce si la colchicina ingresa a la leche materna; usar con cuidado en madres en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La colchicina puede ser una droga muy tóxica después de una sobredosis relativamente pequeña. En las personas ha ocurrido la muerte con una sola dosis oral de apenas 7 mg pero se considera que 65 mg es la dosis letal en una persona adulta. Por lo general, las manifestaciones gastrointestinales son las observadas, las que varían desde anorexia y vómitos hasta diarrea hemorrágica o íleo paralítico. También pueden presentarse insuficiencia renal, hepatotoxicidad, pancitopenia, parálisis, shock y colapso vascular.

No hay un antídoto específico para la colchicina. Se deben emplear técnicas de vaciamiento intestinal cuando sean aplicables. Debido al reciclamiento gastrointestinal de la droga, la administración de dosis repetidas de carbón activado y catárticos salinos puede reducir la absorción sistémica. Otras medidas terapéuticas son las de soporte y sintomáticas. La diálisis (peritoneal) puede ser beneficiosa.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo colchicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

MEDICAMENTOS MIELOSUPRESORES (antineoplásicos, inmunosupresores, cloranfenicol, anfotericina B). Pueden causar mielosupresión aditiva cuando se usan junto con la colchicina.

Consideraciones de laboratorio

- La colchicina puede causar resultados falsos positivos cuando se evalúa la presencia de eritrocitos o hemoglobina en orina.
- La colchicina puede interferir con las determinaciones de 17hidroxicorticosteroides en orina si se usan los procedimientos de Reddy, Jenkins y Thorn.
- La colchicina puede causar un aumento de los valores séricos de la fosfatasa alcalina.

Posologías

La colchicina puede tener cierto grado de eficacia en el tratamiento de la amiloidosis, pero en la actualidad aún no han sido determinadas las dosis en veterinaria.

■ CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la cirrosis/fibrosis hepática:

- a) 0,03 mg/kg oral 1 vez por día (Leveille-Webster y Center, 1995; Twedt, 1999; Richter, 2002; Willard, 2006b).
- b) 0,025-0,03 mg/kg oral 1 vez por día (droga libre de probenecida). No se recomienda para el uso inicial con azatioprina, clorambucilo o metotrexato debido a efectos colaterales similares (toxicidad gastrointestinal, mielosupresión). Usado en muchos perros y en pocos gatos sin problemas (Center 2002; Center 2006a).

Para la amiloidosis:

- a) Para el síndrome de la fiebre periódica en el Shar Pei: 0,03 mg/kg oral, 1 vez por día (Scherk y Center, 2005).
- b) Para reducir la frecuencia y la gravedad de la fiebre e impedir el desarrollo de la amiloidosis en perros con la fiebre del Shar Pei: 0,025-0,03 mg/kg/día oral; no hay evidencias que apoyen su uso una vez que la amiloidosis ha provocado la insuficiencia renal (Vaden, 2006a).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos (véase arriba).
- Hemograma completo.

Información al cliente

- Los clientes deben estar informados acerca del carácter experimental del uso de la colchicina en perros, y sobre los posibles efectos adversos que pueden ser vistos.
- Informar de inmediato al veterinario la presentación de cambios en el apetito u otros efectos gastrointestinales.
- Mantener fuera del alcance de los niños o las mascotas.

Las mujeres embarazadas deben evitar la exposición a la droga o a la orina de los animales que están siendo tratados.

Química/Sinónimos

La colchicina es una droga antigota que posee muchos otros efectos farmacológicos; se presenta como un polvo o escamas amorfas amarillo pálido. Es soluble en agua y libremente soluble en alcohol.

La colchicina también puede ser conocida como: colchicinum, Artrex®, Colchily®, Colchicquim®, Colchis®, Colcine®, Colgout®, Goutichine®, Goutnil®, Reugot®, Ticolcin® o Tolchicine®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de colchicina deben ser almacenadas en envases herméticos y resistentes al paso de la luz. La inyección debe ser diluida sólo en cloruro de sodio al 0,9% o agua estéril para inyección. No usar dextrosa al 5% en agua ni cloruro de sodio bacteriostático para inyección, ya que se puede producir un precipitado. No usar las soluciones que se ponen turbias.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Colchicina (tabletas): 0,6 mg (1/100 g); genéricos; (Rx).

Colchicina (inyectable): 0,5 mg/ml en frascos con 2 ml; Colchicine (Bedford); (Rx).

También se cuenta con un producto combinado (tabletas) que contienen 0,5 mg de colchicina y 500 mg de probenecida (no es probable que sea útil en los pacientes veterinarios).

CORTICOTROPINA (ACTH)

Acthar®

AGENTE HORMONAL DIAGNÓSTICO

Consideraciones al recetar

- Estimula la liberación de cortisol; usado principalmente para evaluar la hiper o el hipoadrenocorticismo (prueba de estimulación con ACTH).
- Efectos adversos: poco probable, a menos que se la use por tiempo prolongado.
- La forma en gel no debe ser administrada por vía IV.
- ▶ La disponibilidad y el costo son puntos a considerar.

Usos/Indicaciones

La disponibilidad de la corticotropina en productos aprobados por la FDA es un punto a considerar ya que no hay productos comerciales disponibles para uso veterinario, hasta el momento de escribir esta monografía, pudiéndose requerir cosintropina (véase la monografía corresponiente) o productos magistrales con ACTH.

En medicina veterinaria, fue aprobado un producto con ACTH (Adrenomone® - Summit Hill) para su uso en perros, gatos y bovinos lecheros y para carne para provocar la estimulación de la corteza adrenal cuando hay una deficiencia de ACTH y como un agente terapéutico en la cetosis bovina primaria pero, aparentemente, ya no está más disponible en el comercio. En la práctica,

la ACTH tiende a ser usada más a menudo para el diagnóstico del hiper o el hipoadrenocorticismo (prueba de estimulación con ACTH) y para controlar la respuesta al tratamiento con mitotano en el síndrome de Cushing.

Una referencia (Behrend, 2003a) recomienda el uso de la prueba de estimulación con ACTH si el perro tiene una enfermedad no adrenal, ha recibido alguna forma exógena de glucocorticoides (incluyendo formulaciones tópicas) o está recibiendo fenobarbital. Si no se sabe si el perro tiene una enfermedad no adrenal y hay signos clínicos moderados a graves de hiperadrenocorticismo, usar la prueba de supresión con dexametasona en dosis baja. Si se usa la prueba de estimulación con ACTH, el autor menciona que la cosintropina es el agente de elección (véase la monografía correspondiente).

La ACTH ha sido usada con varios propósitos en medicina humana por sus propiedades estimuladoras de los corticosteroides, pero como se la debe inyectar no es empleada comúnmente en pacientes veterinarios.

Farmacología/Acciones

La ACTH estimula la corteza adrenal (principalmente en la zona fascicular) para estimular la producción y liberación de glucocorticoides (principalmente el cortisol en los mamíferos y la corticosterona en las aves). La liberación de ACTH es controlada por el factor liberador de corticotropina activado en el sistema nervioso central y por medio de la vía de retroalimentación negativa a través de la cual los glucocorticoides endógenos o exógenos suprimen la liberación de ACTH.

Farmacocinética

Debido a que es rápidamente degradada por enzimas proteolíticas en el intestino, la ACTH no puede ser administrada por vía oral. No es efectiva si se la da por vía tópica sobre la piel o en el ojo.

Después de la inyección IM en las personas, la inyección de corticotropina de depósito es absorbida en 8-16 horas. La vida media de eliminación de la ACTH circulante es de unos 15 minutos, pero debido a la lenta absorción posterior a la administración IM del producto en gel, los efectos pueden persistir hasta 24 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Cuando se usa con propósitos diagnósticos, es poco probable que los aumentos de los niveles séricos de cortisol por parte de la ACTH tengan efectos deletéreos significativos sobre situaciones en las que el aumento de los niveles de cortisol está contraindicado (por ej., infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis, enfermedad ulcerativa péptica, etc.). La ACTH en gel no debe ser usada en pacientes con hipersensibilidad a las proteínas porcinas.

Efectos adversos

El uso prolongado puede producir desequilibrios hidroelectrolíticos y otros efectos adversos; si se la usa por períodos prolongados, consultar la bibliografía de medicina humana para observar un listado completo de las posibles reacciones adversas. El fabricante del producto veterinaro sugiere administrar un suplemento con potasio durante el uso crónico.

No administrar la forma de depósito (gel) por la vía IV.

Seguridad en reproducción y lactancia

La ACTH sólo debe ser usada durante la preñez cuando los posibles beneficios superan a los riesgos. Puede ser embriocida. Los neonatos nacidos de madres que están recibiendo ACTH deben ser observados en busca de signos correspondientes a insuficiencia adrenocortical. En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en ani-

males han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se utiliza con fines diagnósticos, la sobredosis aguda inadvertida es poco probable que cause algún efecto adverso importante. Hacer los controles que se requieran y efectuar el tratamiento sintomático que sea necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo corticotropina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOLINESTERASAS (por ej., piridostigmina). La ACTH puede antagonizar los efectos en pacientes con miastenia gravis.
- DIURÉTICOS. La ACTH puede aumentar la pérdida de electrólitos.

Consideraciones de laboratorio

- Los pacientes no deben recibir hidrocortisona o cortisona el día de la prueba.
- La ACTH puede disminuir la captación de l'31 por la tiroides.
- La ACTH puede suprimir las reacciones cutáneas.
- La ACTH puede interferir con la determinación de estrógenos en orina.
- Obtener información específica del laboratorio sobre el manejo de la muestra y las normas laboratoriales para cortisol cuando se hacen las pruebas de estimulación con ACTH.

Posologías

Nota: cuando se usan productos magistrales con ACTH, se recomienda obtener varias muestras posACTH, por lo menos 1 y 2 horas posinyección (Behrend 2005).

CANINOS:

Prueba de estimulación con ACTH:

- a) Tomar una muestra basal de sangre para la determinación de cortisol y administrar 2,2 U/kg de ACTH gel por vía IM. Tomar una muestra 120 minutos más tarde (Feldman y Peterson, 1984; Kemppainen y Zerbe, 1989b).
- b) Tomar una muestra basal de sangre para la determinación de cortisol y administrar 0,5 U/kg de ACTH gel por vía IM. Tomar una muestra 120 minutos más tarde.
 - Normales: preACTH: 1,1-8 µg/dl; posACTH: 6,2-16,8 µg/dl. Hiperadrenocorticismo: preACTH: 4-10,8 µg/dl; posACTH: 11,7-50 µg/dl. Hipoadrenocorticismo: preACTH y posACTH: ≤ 1 mg/dl (Morgan, 1988).

FELINOS:

Prueba de estimulación con ACTH:

- a) Tomar una muestra basal de sangre para la determinación de cortisol y administrar 2,2 U/kg de ACTH gel por vía IM. Tomar una muestra 60 y 120 minutos más tarde (Peterson y Randolph, 1989; Kemppainen y Zerbe, 1989b).
- b) Tomar una muestra basal de sangre para la determinación de cortisol y administrar 0,5 U/kg de ACTH gel por vía IM. Tomar una muestra 120 minutos más tarde.

Normales: preACTH: 0,33-2,6 μg/dl; posACTH: 4,8-7,6 μg/dl. Hiperadrenocorticismo: preACTH: 4-10,8 μg/dl; posACTH: 11,7-50 μg/dl. Hipoadrenocorticismo: preACTH y posACTH: ≤ 1 μg/dl (Morgan, 1988).

BOVINOS:

Para la deficiencia de ACTH o para la cetosis bovina primaria:

- a) 200-600 U en un primer momento, seguidas de 1-2 dosis por día de 200-300 U (prospecto incluido en el envase; Adrenomone®—Summit Hill).
- b) 200 U IM por día (Howard, 1986).

EQUINOS:

Prueba de estimulación con ACTH:

- a) Tomar una muestra basal de sangre para la determinación de cortisol y administrar 1 U/kg IM de ACTH gel. Tomar una segunda muestra 8 horas más tarde. La estimulación normal producirá un aumento de 2-3 veces de los niveles séricos de cortisol. Los caballos con tumores pituitáricos aumentarán 4 veces el nivel de cortisol después de la ACTH (Beech,1987b).
- b) Obtener una muestra preACTH. Administrar 1 U/kg IM de ACTH en gel entre las 8 y las 10 AM; tomar una muestra de sangre a las 2 y 4 horas posteriores a la ACTH. Los caballos con una glándula adrenal funcional deben aumentar su nivel plasmático de cortisol 2-3 veces, en comparación con los niveles basales (Toribio, 2004a).

AVES:

Prueba de estimulación con ACTH:

a) Obtener una muestra basal de sangre para determinar corticosterona (no cortisol) y administrar 16-25 U IM. Tomar una segunda muestra 1-2 horas más tarde. Los niveles basales normales de corticosterona varían en cada especie pero, por lo general, oscilan entre 1,5-7 ng/ml. Después de la ACTH, los niveles de corticosterona suelen aumentar 5-10 veces por sobre el valor basal. Los valores específicos están presentados en las referencias (Lothrop y Harrison, 1986).

Química/Sinónimos

La corticotropina, un polipéptido de 39 aminoácidos, es secretada por la pituitaria anterior. Los primeros 24 aminoácidos (desde el extremo N-terminal de la cadena) definen su actividad biológica. A pesar de que la corticotropina humana, ovina, bovina y porcina tienen estructura diferente, los primeros 24 aminoácidos son los mismos y, por lo tanto, se piensa que la actividad biológica es idéntica. La ACTH comercial suele ser obtenida de la pituitaria porcina. Una unidad USP de corticotropina es equivalente a 1 mg del sistema estándar internacional.

La corticotropina también puede ser conocida como: ACTH, hormona adrenocorticotrófica, adrenocorticotrofina, corticotrofina, corticotropinum, Acethropan®, Acortan simplex®, Actharn®, Acthelea®, Acton prolongatum®, H.P. Acthar® o Cortrophin-Zinc®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

En el pasado, la corticotropina ha estado disponible como corticotropina para inyección, corticotropina de depósito para inyección y corticotropina hidróxido de cinc en suspensión. La corticotropina es comúnmente llamada ACTH (abreviatura de "adrenocorticotropic hormone"). La corticotropina de depósito suele ser llamada ACTH en gel y es la usada con mayor frecuencia en medicina veterinaria.

La corticotropina inyectable (acuosa) puede ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C) antes de la reconstitución. Una vez reconstituida, se la debe colocar en la heladera y usarla dentro de las 24 horas. La formulación inyectable de depósito debe ser guardada en la heladera (2-8 °C). Para facilitar el traspaso del gel hacia la jeringa, el frasco puede ser entibiado en agua previo a su uso.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

Se pueden conseguir productos con ACTH en farmacias magistrales.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Corticotropina de depósito para inyección: 80 U/ml en frascos multidosis con 5 ml; H.P. Acthar® Gel (Questcor); (Rx); nota: este producto sólo está disponible a través de un sistema de distribución especial en farmacias pero no en forma regular en cualquier farmacia o droguería.

COSINTROPINA

Cortrosyn®, Synacthen®

AGENTE HORMONAL PARA DIAGNÓSTICO

Consideraciones al recetar

- Alternativa para la ACTH en las pruebas de función adrenal.
- ▶ Interacciones medicamentosas/de laboratorio.
- Disponibilidad y costo son factores a considerar.

Usos/Indicaciones

La cosintropina se usa principalmente como una alternativa a la ACTH para la evaluación de la insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison) o para el hiperadrenocorticismo, en particular en los animales que han mostrado una reacción inmunomediada a la corticotropina en el pasado o si la ACTH en gel no está disponible.

Farmacología/Acciones

Al igual que la corticotropina endógena, la cosintropina estimula la corteza adrenal (en pacientes normales) para secretar cortisol, corticosterona, etc. Debido a su estructura, la corticotropina no es tan inmunogénica como la corticotropina endógena. Aparentemente, la base de la inmunogenicidad reside en la porción C-terminal de la corticotropina (22-39 aminoácidos) y los extremos de la cosintropina después del aminoácido 24.

Farmacocinética

La cosintropina debe ser administrada por vía parenteral debido a que es inactivada por las enzimas intestinales. Es absorbida con rapidez después de ser administrada por vía IM. Posterior a su administración IM o IV rápida, los niveles plasmáticos de cortisol alcanzan su máximo en 1 hora. Se desconoce cómo la cosintropina es inactivada o eliminada.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a ella. Usar con cuidado en pacientes que han mostrado reacciones de hipersensibilidad a la ACTH; existe la posibilidad de que se presente una reacción cruzada.

Efectos adversos

Cuando se usa durante un corto plazo, el único punto real a considerar es la hipersensibilidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostra-

do un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No es probable que tenga importancia clínica si se usa sólo una vez.

Consideraciones de laboratorio

- Los pacientes no deben recibir hidrocortisona o cortisona el día de la prueba; el fosfato sódico de dexametasona no interfiere con la evaluación del cortisol.
- Si se usa un procedimiento fluorométrico, se pueden observar falsas elevaciones de los valores si el paciente está tomando espironolactora.
- Se pueden observar falsas elevaciones de valores en pacientes con altos niveles de bilirrubina o si se presenta hemoglobina libre en el plasma.

Posologías

CANINOS:

Para la evaluación (exploratoria) de la función adrenal:

- a) Para el diagnóstico presuntivo de la enfermedad de Addison: 1) tomar una muestra de sangre para hemograma, bioquímica sérica y cortisol basal; 2) comenzar con líquidos IV y administrar 2-5 mg/kg de fosfato sódico de dexametasona; 3) dar inmediatamente 0,25 mg de cosintropina IV o IM; 4) tomar una seguna muestra de sangre para la medición de cortisol plasmático 45-60 minutos más tarde. Los niveles sanguíneos inferiores a 1 μg/dl son típicos de hipoadrenocorticismo, mientras que aquellos que tienen un resultado de 2-3 μg/dl son también sospechosos (Schaer, 2006).
- b) 5 μg/kg IV; medir el cortisol sérico previo y 1 hora después de la cosintropina (Watson, Church y col., 1998).
- c) 5 µg/kg con un máximo de 250 µg IV. Una vez reconstituida, la solución puede ser congelada hasta 6 meses (Behrend, 2003a).
- d) Para la prueba de estimulación con ACTH: dos protocolos diferentes: 1) 1 μg/kg o 250 μg/perro IV o IM midiendo el cortisol sérico antes y 1 hora después de la inyeción. El 80-85% de los perros con hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria y el 60% de los perros con hiperadrenocorticismo por tumor/hiperplasia adrenal tendrán una respuesta exagerada. Desafortunadamente, cualquier enfermedad no adrenal puede causar una respuesta exagerada posACTH(Reine, 2006).

FELINOS:

Para la evaluación (exploratoria) de la función adrenal:

- a) Para el diagnóstico presuntivo de la enfermedad de Addison: 1) tomar una muestra de sangre para hemograma, bioquímica sérica y cortisol basal; 2) comenzar con líquidos IV y administrar 2-5 mg/kg de fosfato sódico de dexametasona; 3) dar inmediatamente 0,125 mg de cosintropina IV o IM; 4) tomar una segunda muestra de sangre para la medición de cortisol plasmático 45-60 minutos más tarde. Los niveles sanguíneos inferiores a 1 μg/dl son típicos de hipoadrenocorticismo mientras que aquellos que tienen un resultado de 2-3 μg/dl son también sospechosos (Schaer, 2006).
- b) 0,125 mg totales (125 μ g) IM o IV. Comenzar la prueba entre las 8 y las 9 AM; obtener el nivel de cortisol previo a la inyección y 30 y 60 minutos después de ésta (Feldman, 2000).

 c) Para el diagnóstico de hiperadrenocorticismo: 125 μg/gato IM o IV midiendo el cortisol antes y 30 y 60 minutos (Reine, 2006).

EQUINOS:

Para la evaluación (exploratoria) de la función adrenal:

- a) Para la insuficiencia adrenal relativa en caballos con enfermedad en estado crítico: tomar una muestra para cortisol basal y dar cosintropina 0,1 µg/kg; el cortisol tendrá su máximo nivel después de 30 minutos (Stewart, 2006).
- b) Obtener el nivel preinyección. Administrar 1 mg IV de cosintropina entre las 8 y las 10 AM; tomar una muestra a las 2 horas posteriores a la inyección para evaluar cortisol. Los caballos con glándula adrenal funcional deben tener un incremento mínimo de 2 veces el del cortisol plasmático cuando se lo compra con los datos basales (Toribio, 2004a).

Controles

■ Véanse los protocolos específicos para realizar las pruebas.

Química/Sinónimos

La cosintropina es un polipéptido sintético que simula los efectos de la corticotropina (ACTH) y está disponible en el comercio como un polvo liofilizado blanco-blanquecino con manitol. La estructura de la cosintropina es idéntica a los primeros 24 (de 39) aminoácidos de la corticotropina natural; 0,25 mg de cosintropina son equivalentes a 25 U de corticotropina.

La cosintropina también puede ser conocida como: tetracosactide, alfa (1-24)-corticotrofina, beta (1-24)-corticotrofina, tetracosactido, tetracosactidum, tetracosactrin, tetracosapéptido, Cortrosina®, Cortrosyn®, Nuvacthen Depot®, Synacthen®, Synacthen Depot®, Synacthen Retard® o Synacthene®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Después de la reconstitución con solución salina normal, la solución es estable durante 24 horas a temperatura ambiente o 21 días si es refrigerada. No agregar la droga a infusiones de sangre o plasma. Un estudio (Frank y Oliver, 1998) demostró que la cosintropina puede ser reconstituida y guardada congelada (-20 °C) en jeringas plásticas durante un período de hasta 6 meses y aún mostrar actividad biológica en el perro. Se recomienda congelarla en pequeñas alícuotas ya que se desconoce si el descongelamiento seguido por un nuevo congelamiento afectan la potencia.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cosintropina en polvo para inyección: 0,25 mg liofilizado (250 μ g) en frascos con 10 mg de manitol con diluyente; Cortrosyn® (Amphastar); (Rx).

CROMO CROMO, PICOLINATO DE

METAL TRAZA DE TRANSICIÓN

Consideraciones al recetar

- Metal traza nutracéutico que puede ser útil como adyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus y la obesidad en gatos.
- La eficacia es cuestionable, pero es probable que sea una droga segura.

Usos/Indicaciones

La suplementación con cromo puede ser útil en el tratamiento adyuvante de la diabetes mellitus o la obesidad, en particular en gatos; hay controversia acerca de si el tratamiento es beneficioso. No parece ser útil para los perros con diabetes mellitus.

Farmacología/Acciones

El cromo metálico no tiene actividad farmacológica pero en otras valencias sí la posee. El cromo VI (forma hexavalente) es usado en la industria de la soldadura y química y es considerado un carcinógeno. El cromo III (trivalente) es la forma usada en los suplementos y es la encontrada naturalmente en los alimentos. Se piensa que el cromo tiene un papel en la función de la insulina. Es un componente activo del factor de tolerancia a la glucosa (GTF). Este es un complejo de moléculas que incluye glicina, ácido glutámico, cisteína y ácido nicotínico. El papel exacto del cromo en el metabolismo de los carbohidratos y el nitrógeno no está claro. No baja los niveles de glucemia en los pacientes normales. En las personas, la deficiencia de cromo puede causar una menor tolerancia a la glucosa y un impedimento para el funcionamiento de la insulina, aumento de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, neuropatía, pérdida de peso, deterioro del metabolismo del nitrógeno y disminución de la función respiratoria.

Farmacocinética

El cromo no es absorbido muy bien a través del tracto gastrointestinal y la mayor parte de la dosis dada es excretada en las heces. Cuando se lo da como una sal (picolinato, cloruro, nicotinato), las propiedades lipofílicas y de solubilidad aumentan y la absorción es favorecida. El cromo absorbido es eliminado a través de los riñones.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los suplementos con cromo podrían exacerbar la insuficiencia renal; usar con cautela en estos pacientes. Debido a que el picolinato podría alterar la conducta, considerar el uso del cloruro de cromo o el nicotinato de cromo en los pacientes que están recibiendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros medicamentos para modificar la conducta.

Efectos adversos

Los suplementos con cromo (Cr III) a la dosis usual parecen ser bien tolerados. Algunas personas se han quejado de disfunción cognitiva, perceptual y motora después de haber recibido la sal de picolinato.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, es probable que el cromo (hasta 8 µg/kg) sea seguro de usar durante el embarazo pero la información sigue siendo incompleta. Debido a que los gatos pueden recibir una dosis mucho más alta que las personas para el tratamiento de la diabetes, usar con cuidado en los animales preñados.

Es probable que los suplementos con cromo sean seguros para usar en animales en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información al respecto. Hay al menos dos casos informados en mujeres que han desarrollado insuficiencia renal después de haber tomado dosis excesivas de picolinato de cromo.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo cromo, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CORTICOSTEROIDES. Pueden aumentar la excreción urinaria de cromo.
- BLOQUEANTES H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina, etc.) o INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (omeprazol). Pueden disminuir los niveles de cromo al inhibir su absorción; la importancia clínica no está clara.
- AINE. Pueden aumentar la absorción y la retención de cromo; es poco probable que esto tenga importancia clínica.
- CINC. En teoría, la coadministración de cinc con cromo podría disminuir la absorción oral de ambos.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones de laboratorio que deban ser tomadas en consideración.

Posologías

FELINOS:

Para su uso como agente hipoglucémico:

 a) Picolinato de cromo 200 μg oral 1 vez por día (Dowling, 2000; Greco, 2002b).

Como tratamiento adyuvante de la obesidad felina:

b) Picolinato de cromo 20 μ g/kg oral día por medio (Flores, 2004).

Controles

■ No hay una forma confiable de medir el cromo en el cuerpo; una evaluación clínica es la única forma de determinar si el cromo está siendo efectivo para ayudar a controlar la glucemia. Es necesario seguir los métodos estándares para el control de la eficacia de los tratamientos para diabetes (por ej., glucemia en ayunas, apetito, actitud, peso corporal y estado general, resolución de polidipsia/poliuria y, quizás, la evaluación de los niveles séricos de fructosamina y/o hemoglobina glucosilada.

Información al cliente

 Los clientes deben dar el medicamento sólo como es prescripto y no cambiar de marca comercial sin la aprobación previa del veterinario.

Química/Sinónimos

El suplemento con cromo (elemento traza; Cr, número atómico 24) para uso oral es dado, por lo general, como una sal de picolinato (también conocido como tripicolinato de cromo).

Almacenamiento/Estabilidad

El picolinato de cromo debe ser almacenado en envases herméticos. Para las recomendaciones de almacenamiento, véase el prospecto de cada producto utilizado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

No hay ningún producto farmacéutico oral aprobado.

Cromo (inyectable) (como cloruro crómico hexahidrato): 4 µg/ml (como 20,5 µg de cloruro crómico hexahidrato) y 20 µg/ml (como 102,5 µg de cloruro crómico hexahidrato) en 5 ml (sólo la de 20 µg/ml), 10 y 30 ml; cloruro crómico (varios); *Chroma-Pak*® (Smith & Nephew SoloPak); genérico; (Rx). Los productos con cromo para uso oral son considerados por la FDA suplementos nutricionales. No hay estándares aceptados por las entidades oficiales para su potencia, pureza, seguridad o eficacia.

Los suplementos están disponibles en una amplia variedad de fuentes. La mayoría de los productos veterinarios para uso en pequeños animales están como picolinato de cromo. Las tabletas usuales incluyen tamaños de 200 µg, 400 µg, 500 µg y 800 µg. La bioequivalencia entre los productos no puede ser asumida.

CROMOLÍN SÓDICO (PARA USO SISTÉMICO)

Cromoglicato disódico, Cromoglicato sódico, Intal®

ESTABILIZADOR DE LOS MASTOCITOS

Para uso oftálmico, véase Agentes oftálmicos, en el Apéndice.

Consideraciones al recetar

- Estabilizador de los mastocitos para usar por inhalación, que puede ser útil como tratamiento adyuvante en la prevención de la hiperreactividad de las vías aéreas en los caballos con enfermedad inflamatoria de las vías aéreas tipo 2 (alto recuento de mastocitos en el lavado broncoalveolar) y con obstrucción recurrente de las vías aéreas.
- No para el tratamiento de la broncoconstricción aguda; usarlo como agente preventivo.
- ▶ Puede tomar varios días o semanas para ver la eficacia.

Usos/Indicaciones

El cromolín sódico es un estabilizador de los mastocitos que puede ser útil en la disminución de la hiperreactividad de las vías aéreas en los caballos con enfermedad inflamatoria de las vías aéreas tipo 2 (con un recuento elevado de mastocitos en el lavado broncoalveolar; recuento de mastocitos >2% del total) y con obstrucción recurrente de las vías aéreas. El uso de este agente es algo controvertido; los estudios han dado resultados conflictivos acerca de su eficacia.

Farmacología/Acciones

El cromolín inhibe la liberación de histamina y de leucotrienos desde los mastocitos sensibilizados presentes en la mucosa pulmonar, la mucosa nasal y los globos oculares. Su mecanismo de

acción exacto no está comprendido pero se piensa que es el resultado del bloqueo indirecto de la entrada de los iones de calcio hacia la célula. Otros efectos del cromolín incluyen inhibición de los reflejos neuronales en los pulmones, inhibición del broncoespasmo secundario a las taquinas, inhibición de la movilización de otras células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, eosinófilos) y prevención de la regulación negativa de los receptores adrenérgicos β, sobre los linfocitos. El cromolín no posee efectos antihistamínicos, anticolinérgicos, antiserotoninérgicos, símil corticosteroides ni antiinflamatorios.

Farmacocinética

Hay poca información sobre su uso en caballos. Es factible que la cantidad de cromolín que alcanza a las vías aéreas inferiores sea variable y dependa del tipo de nebulizador usado y de la cantidad de broncoconstricción concurrente presente. El cromolín absorbido es eliminado en la orina y a través de la bilis hacia la materia fecal.

En las personas, menos del 2% se absorbe a través del tracto gastrointestinal después de la dosificación oral. Aproximadamente el 8% es absorbido cuando es inhalado hacia los pulmones. La droga absorbida es eliminada a través de las heces y por orina sin sufrir cambios.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No usar en pacientes con hipersensibilidad documentada hacia el cromolín.

Es poco probable que sea beneficioso en caballos con enfermedad inflamatoria de las vías aéreas tipo 1 y 3. El cromolín no tiene eficacia para el tratamiento del broncoespasmo agudo.

Efectos adversos

Los efectos adversos asociados con el uso por inhalación del cromolín en los caballos no están bien documentados. Se ha informado la presencia de tos y rechazo al tratamiento (¿secundario al mal gusto?). Se ha propuesto que el tratamiento previo con albuterol puede reducir la incidencia de tos.

En ocasiones, las personas pueden toser, evidenciar irritación de la garganta o quejarse de un gusto no placentero. Rara vez se producen broncoconstricción y anafilaxia (<0,0001%).

Seguridad en reproducción y lactancia

Los estudios llevados a cabo en animales de laboratorio no mostraron efectos sobre la fertilidad. Estudios teratogénicos realizados con ratones, ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos y es probable que sea seguro para usar durante la preñez. Se han detectado niveles muy bajos en la leche; es probable que sea seguro de usar durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a la baja biodisponibilidad sistémica de la droga después de la administración oral o por inhalación, es poco probable que la sobredosis aguda cause una morbilidad importante.

Interacción medicamentosa

No se han observado interacciones medicamentosas.

Consideraciones de laboratorio

No se han descrito interacciones o alteraciones en pruebas de laboratorio.

Posologías

EQUINOS:

a) Para la enfermedad inflamatoria de las vías aéreas tipo 2: usando un nebulizador jet, administrar 200 mg totales cada

- 12 horas; usando un nebulizador ultrasónico, administrar 80 mg, 1 vez por día (Couetil, 2002).
- b) Para la obstrucción recurrente de las vías aéreas y la enfermedad inflamatoria de las vías aéreas (para tratamiento a largo plazo o antes de la exposición a alergenos): usando el aerosol (800 μg/puff) y un sistema de administración apto: 8-12 mg (10-15 puff) 1-2 veces por día (Mazan, 2003).

Controles

- Eficacia clínica.
- Para caballos con enfermedad inflamatoria de las vías aéreas tipo 2, la reducción del recuento de mastocitos en las muestras por lavado broncoalveolar podría ayudar a confirmar la eficacia.

Información al cliente

- Este medicamento no trata la constricción de las vías aéreas sino que es usado para evitarla por medio de la reducción de la liberación de sustancias desde las células que la pueden causar; no debe emplearse para el tratamiento de la broncoconstricción aguda (dificultad ventilatoria).
- Este medicamento debe ser dosificado 1-2 veces por día y puede llevar varios días o semanas antes de poder determinar si el producto está siendo eficaz.
- El uso apropiado del dispositivo que administra la droga es muy importante; si se produce alguna duda acerca de su uso adecuado, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

El cromolín sódico se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro e higroscópico que es soluble en agua e insoluble en alcohol.

También puede ser conocido como: ácido cromoglícico, cromoglicato sódico, cromoglicato disódico, DSCG, SCG, FPL-670 o DNSG; hay muchas marcas comerciales registradas en el

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La solución de cromolín sódico para inhalación debe ser almacenada a temperaturas inferiores a los 40 °C, siendo el rango preferible 15-30 °C. Proteger el producto del congelamiento, la luz y la humedad. Mantenerlo envuelto hasta que esté listo para usar. No aplicar la solución si está turbia o contiene precipitados. La solución remanente que permanece en el nebulizador después del uso debe ser descartada.

El cromolín en solución es compatible con acetilcisteína, albuterol, epinefrina, isoeterina, isoproterenol, metaproterenol o terbutalina durante un lapso de hasta 60 minutos. No es compatible con bitolterol.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cromolín sódico (solución para inhalación): 20 mg en frascos o ampollas con 2 ml; Intal® (Aventis); genérico; (Rx).

Cromolin sódico (aerosol para inhalación): 800 µg/atomización en 8,1 g (112 atomizaciones) y 14,2 g (200 atomizaciones); Intal® (Aventis); (Rx).

También hay una solución nasal de venta libre (Nasalcrom®) y un concentrado oral (Gastrocrom®) indicado para la mastocitosis, pero estas formulaciones es poco probable que sean usadas en medicina veterinaria.

DACARBACINA (DTIC)

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico parenteral empleado en perros para la recaída de linfomas, sarcomas de tejidos blandas y melanomas.
- No se recomienda su uso en gatos.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad; potencialmente teratogénico.
- Los efectos adversos primarios son gastrointestinales (pueden ser pronunciados y limitantes de las dosis) y mielosupresión. La supervisión adecuada es esencial.
- Se debe administrar IV diluida; el daño por extravasación puede ser grave.

Usos/Indicaciones

La dacarbacina ha sido empleada para tratar la recaída de linfomas, sarcomas de tejidos blandos y melanomas en perros. En combinación con doxorrubicina, fue evaluada en el tratamiento de perros con linfosarcoma recidivante. Diversos protocolos para esta indicación están siendo evaluados.

Farmacología/Acciones

El mecanismo para la actividad antineoplásica de la dacarbacina no se ha determinado con precisión, pero se cree que actúa como agente alquilante por medio de la formación de iones de carbono reactivos. La dacarbacina también posee actividad antimetabólica inhibiendo a los nucleósidos purina del ADN. Posee mínima actividad inmunosupresora y es probable que no sea una droga específica de ciclo celular.

Farmacocinética

La dacarbacina (DTIC) apenas se absorbe a través del tracto gastrointestinal y se la administra por la vía IV. Se convierte en su forma activa en el hígado. Las características de su distribución no son bien conocidas, pero tiene leve afinidad por las proteínas plasmáticas y es probable que se concentre en el hígado. Sólo cantidades restringidas cruzan la barrera hematoencefálica y se desconoce si atraviesa la placenta o ingresa en la leche. La dacarbacina se metaboliza en extenso en el hígado y se excreta en la orina mediante secreción tubular. La vida media de eliminación es de alrededor de 5 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La dacarbacina no se recomienda para su empleo en gatos porque no se sabe si el hígado de estos animales la puede metabolizar en la forma adecuada.

La dacarbacina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga; puede ocasionar toxicidad con peligro para la vida. Sólo debería ser empleada cuando se puede hacer la supervisión adecuada y brindar soporte. Debe ser usada con prudencia en pacientes que ya tienen mielosupresión, disfunción hepática o renal, o infección.

Efectos adversos

La toxicidad gastrointestinal (incluyendo vómito, anorexia, diarrea) es habitual luego de la administración y es limitante de la dosis. El tratamiento previo con antieméticos (por ej., dolasetron, ondansetron) es usado por algunos oncólogos.

La toxicidad medular es, por lo regular, asintomática y el nadir para los recuentos plaquetarios y leucocitarios se observa varias semanas después de la terapia. En ocasiones, se produce una toxicidad hematopoyética grave con consecuencias fatales. Otros efectos tóxicos retardados pueden incluir alopecia, hepatotoxicidad grave, deterioro renal y reacciones de fotosensibilidad. Estas reacciones retardadas son menos frecuentes.

Como la DTIC puede ocasionar dolor y daño tisular pronunciados, se debe evitar la extravasación. Los espasmos venosos y la flebitis pueden ocurrir durante la administración IV. Se puede producir dolor intenso en el sitio de inyección si se administra la droga concentrada; se recomienda la dilución y la administración mediante infusión IV. Se ha sugerido el tratamiento previo con dexametasona y/o butorfanol para reducir el vasoespasmo, la flebitis y el dolor.

Existe una creciente evidencia de que la exposición crónica del personal sanitario a las drogas antineoplásicas incrementa los riesgos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos asociados con las mismas. Una firme recomendación es la implementación de precauciones apropiadas en la manipulación, la preparación, la administración y el descarte de estas drogas y los suministros relacionados con su empleo.

Seguridad en reproducción y lactancia

La dacarbacina es teratogénica en ratas en dosis más altas que las empleadas en la práctica clínica. Se debe usar durante la gestación sólo cuando los posibles beneficios superan a sus riesgos. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Si bien se ignora si ingresa en la leche, la carcinogenicidad potencial de la droga justifica el empleo con cautela extrema cuando la madre está amamantando mientras recibe dacarbacina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a la posible toxicidad de este agente, se deben evitar las sobredosis iatrogénicas. Controlar en repetidas ocasiones los cálculos de las dosis. Véase Efectos adversos para información adicional sobre la toxicidad.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dacarbacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ OTRAS DROGAS MIELOSUPRESIVAS (por ej., otros antineoplásicos, inmunosupresores, cloranfenicol, flucitosina, colchicina, etc.).

Pueden causar una mielosupresión aditiva cuando se usan junto con dacarbacina.

- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo de la dacarbacina.
- FENOBARBITAL. Puede aumentar el metabolismo de la dacarba-
- FENITOÍNA. Puede aumentar el metabolismo de la dacarbacina.

Posologías

Para hallar más información, véanse los protocolos presentes en el Apéndice u otros de numerosas referencias como: Withrow and MacEwens Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition. (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

- a) Con doxorrubicina, como parte de un protocolo de rescate para el linfoma: doxorrubicina a 30 mg/m2 (para perros con más de 1 m2) o 1 mg/kg (para perros con menos de 1 m2) IV lento, en 30 minutos. La DTIC se da a una dosis de 800 mg/m² IV lento en un período de 5 horas. Diluir la DTIC en ClNa al 0,9%: en perros de más de 1 m² hacerlo en 1 litro; en perros con una superficie corporal de 0,4-0,9 m², usar 250 ml; y en perros con menos de 0,4 m² diluirla en 100 ml. Ante la presentación aguda o demorada de vómitos, nosotros administramos dolasetron a 0,6 mg/kg IV inmediatamente antes de la DTIC y se envía al paciente a la casa con la prescripción de metoclopramida oral durante 7 días. Controlar el hemograma cada 7 días y el protocolo puede repetirse el día 21 si los perros alcanzan una respuesta parcial o completa. Consultar con un cardiólogo si la dosis acumulada de doxorrubicina excede a los 180 mg/m² (Rassnick, 2006).
- b) 800-1000 mg/m² IV en un lapso de 8 horas (sin diferencias en eficacia o toxicidad con este régimen cuando se lo compara con la droga administrada en dosis dividida [200 mg/m² por día, durante 5 días]). Puede repetirse cada 21 días siempre que se recupere la médula ósea. Se recomienda que los perros sean tratados previamente con dexametasona a través de un catéter IV para prevenir el vasoespasmo y la flebitis asociada con la DTIC. La administración de butorfanol para las molestias provocadas por la inyección puede ser de ayuda si se usa la dosis alta administrada en infusión en un período de 8 horas. (Kitchell y Dhaliwal, 2000; Kitchell, 2005).

Controles

- Eficacia.
- Toxicidad, incluyendo hemograma completo con recuentos diferenciales y plaquetarios; pruebas de función renal y hepática.

Información al cliente

■ Informar al propietario sobre los posibles riesgos y toxicidades asociados con esta terapia y comunicar en forma inmediata cualquier signo vinculado con toxicidad importante (por ej., vómito o diarrea sanguinolenta, sangrado anormal, formación de moretones, micción, depresión, infección, disnea, etc.).

Química/Sinónimos

La dacarbacina, un agente antineoplásico, se presenta como un sólido cristalino incoloro a color marfil. Es ligeramente soluble en agua o alcohol. Después de reconstituir con agua estéril, la inyección tiene un pH de 3-4.

La dacarbacina también puede ser conocida como: dacarbazinum, DTIC, DIC, imidazol carboxamida, dientil triaceno imidazol carboxamida, NSC-45388, WR-139007, Asercit®, DTI®, DTIC-Dome®, Dacarb®, Dacarbaziba®, Dacatic®, Deticene®, Detilem®, Detimedac®, Fauldetic®, Ifadac® u Oncocarbil®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para inyección debe ser protegido de la luz y mantenido refrigerado. Si se expone al calor, el polvo puede cambiar del color marfil al rosa, indicando cierta descomposición.

Después de reconstituir con agua estéril para invección, la solución resultante es estable durante 72 horas si se mantiene refrigerada o hasta 8 horas a temperatura ambiente. Si se diluye más (hasta 500 ml), ya sea con dextrosa al 5% en agua o con solución salina normal, es estable como mínimo durante 24 horas cuando se refrigera u 8 horas a temperatura ambiente bajo condiciones de luminosidad ambiental normal.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dacarbacina (polvo para inyección): frascos con 100 mg y 200 mg (pueden contener manitol); DTIC-Dome® (Bayer); genéricos; (Rx).

DACTINOMICINA ACTINOMICINA D

Cosmegen®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico antineoplásico para uso parenteral, empleado en caninos y felinos.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad. Cautela: presencia previa al tratamiento de mielosupresión, disfunción hepática o infecciones.
- ▶ Es teratogénica.
- Los efectos adversos principales son gastrointestinales y mielosupresión (puede ser riesgosa para la vida); esencial la supervisión adecuada.
- ▶ Se requieren técnicas de administración específicas; evitar la extravasación.

Usos/Indicaciones

La dactinomicina se ha utilizado como tratamiento adyuvante de las neoplasias linforreticulares, sarcomas óseos y de tejidos blandos, y carcinomas en animales pequeños. Parece tener baja eficacia contra la mayoría de los carcinomas y los sarcomas. Está siendo investigada como parte de protocolos para rescate de linfomas caninos.

Farmacología/Acciones

La dactinomicina es un antibiótico antineoplásico. Si bien posee actividad contra bacterias grampositivas, su toxicidad impide utilizarla con este fin. No se ha determinado el mecanismo de acción exacto de su actividad antineoplásica, pero parecería que la dactinomicina inhibe la síntesis del ARN dependiente del ADN. La dactinomicina forma un complejo con el ADN e interfiere con la actividad de molde del mismo. Asimismo, la dactinomicina posee propiedades inmunosupresoras y cierta actividad hipocalcemiante.

Farmacocinética

Como la dactinomicina apenas se absorbe se la debe administrar por la vía IV. Se distribuye con rapidez y se puede encontrar en altas concentraciones en médula ósea y células nucleadas. Atraviesa la placenta, pero no se sabe si ingresa en la leche. La mayor parte de la droga se excreta sin modificar en la bilis y la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La dactinomicina puede causar toxicidad con riesgo para la vida. Sólo debería ser utilizada cuando se puede hacer supervisión adecuada y terapia de soporte. Se la contraindica en pacientes hipersensibles a la droga. Debe ser empleada con cautela en pacientes que ya padecen mielosupresión, disfunción hepática o infección.

La dactinomicina es transportada en forma activa por la bomba de la glucoproteína P y ciertas razas susceptibles a la mutación del alelo MDR1 (Collie, Pastor australiano, Sheltie y Whippet de pelo largo) tienen un mayor riesgo de toxicidad. Se sugiere efectuar una prueba de susceptibilidad en estas razas previo a su aplicación terapéutica (prueba disponible en la Facultad de Veterinaria de la Universidad del Estado de Washington).

Efectos adversos

Los efectos adversos que pueden ser observados con mayor frecuencia incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia (u otros signos de mielosupresión), diarrea y estomatitis ulcerativa u otras ulceraciones gastrointestinales. Como la dactinomicina puede aumentar los niveles séricos del ácido úrico, el alopurinol puede ser necesario para prevenir la formación de cálculos de urato en los pacientes susceptibles. La hepatotoxicidad es potencialmente posible con este agente.

Como la dactinomicina puede inducir dolor y daño tisular pronunciados, se debe evitar la extravasación. Se recomienda la dilución y la administración mediante infusión IV o la aplicación en forma lenta en una guía para administración IV en uso; utilizar la técnica de "dos agujas".

Existe creciente evidencia de que la exposición crónica del personal sanitario a las drogas antineoplásicas incrementa los riesgos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos asociados con las mismas. Una firme recomendación es la implementación de precauciones apropiadas en la manipulación, la preparación, la administración y el descarte de estas drogas y los suministros relacionados con su empleo.

Seguridad en reproducción y lactancia

La dactinomicina demostró ser embriotóxica y teratogénica en ratas, conejos y hámsters en dosis más altas que las utilizadas en la práctica clínica. Debe ser usada durante la gestación sólo cuando los posibles beneficios superan a sus riesgos. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Si bien se desconoce si ingresa en la leche, la mutagenicidad potencial y carcinogenicidad de la droga justifican una prudencia extrema cuando se la emplea en madres lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a la posible toxicidad de este agente, se deben evitar las sobredosis iatrogénicas. Controlar repetidas veces los cálculos de las dosis. Véase Efectos adversos para información adicional sobre la toxicidad.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dactinomicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DOXORRUBICINA. Puede ocurrir cardiotoxicidad aditiva si se usa en forma concurrente o secuencial con la doxorrubicina.
- OTRAS DROGAS MIELOSUPRESIVAS (por ej., otros antineoplásicos, cloranfenicol, flucitosina, colchicina, etc.). Puede causar mielosupresión aditiva cuando se usan junto con dactinomicina
- VITAMINA K. Los pacientes que requieren vitamina K pueden necesitar dosis más altas cuando están recibiendo dactinomicina.

Consideraciones de laboratorio

■ La dactinomicina puede interferir con la determinación de los niveles de las drogas antimicrobianas si se emplean técnicas de bioanálisis.

Posologías

Para hallar más información, véanse los protocolos presentes en el Apéndice u otros de numerosas referencias, incluyendo: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Vilalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

- a) 0,5-0,9 mg/m² IV en 20 minutos cada 2-3 semanas (Kitchell y Dhaliwal, 2000).
- b) 0,7-1 mg/m² IV cada 3 semanas (Moore, 2005).
- c) Para el rescate del linfoma usando un protocolo DOPP (en particular cuando la mecloretamina no está disponible): dactinomicina a 0,5 mg/m2 IV en los días 0 y 7; vincristina: 0,7 mg/m² IV en los días 0 y 7; procarbacina: 50 mg/m² (en perros de más de 0,8 m² administrar la dosis más cercana a 50 mg; en perros de 0,4 a 0,8 m² administrar la dosis más cercana a 50 mg pero día por medio; en perros de menos de 0,4 m² cambiar la formulación a cápsulas con 10 mg y administrar la dosis más cercana a 20 mg) oral, en los días 0 a 13; prednisona: 30-40 mg/m²/día, oral, en los días 0 a 13 No administrar nada entre los días 15 a 28 y repetir el protocolo a las 4 semanas. Este protocolo puede causar una grave mielosupresión. Cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 2000 células/µl, demorar el tratamiento durante 3 días y volver a controlar el recuento; controlar la posibilidad de trombocitopenia acumulativa (Rassnick, 2006).

Controles

- Eficacia.
- Toxicidad, incluyendo hemograma completo con recuentos diferenciales y plaquetarios; pruebas de función hepática; controlar dentro de la boca en busca de ulceración.

Información al cliente

■ Informar al propietario sobre los posibles riesgos y toxicidades

asociados con esta terapia y comunicar en forma inmediata cualquier signo vinculado con toxicidad importante (por ej., vómito o diarrea sanguinolenta, sangrado anormal, formación de moretones, micción, depresión, infección, disnea, etc.).

Ouímica/Sinónimos

La dactinomicina, un agente antibiótico antineoplásico, (también conocida como actinomicina D) se presenta como un polvo cristalino de color rojo brillante. Es algo higroscópico y soluble en agua a 10 °C y ligeramente soluble a 37 °C. La preparación disponible en el comercio es una mezcla liofilizada amarilla de dactinomicina v manitol.

La dactinomicina también se conoce como: DTIC, ACT, actinomicina C(1), actinomicina D, meractinomicina, NSC-3053, Ac-De®, Bioact-D® o Dacmozen®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo disponible en el comercio debe ser almacenado a temperatura ambiente y protegido de la luz. Cuando se reconstituye, se debe utilizar agua estéril sin conservantes porque éstos pueden ocasionar precipitación. Después de reconstituir, el fabricante recomienda utilizar la solución en forma inmediata y descartar la porción sin utilizar, porque la solución no contiene conservantes. Cuando se almacena en el refrigerador, la solución reconstituida pierde un 2-3% de su potencia en unas 6 horas. La solución reconstituida puede ser agregada a infusiones IV con solución salina normal o dextrosa al 5% en agua. Los filtros esterilizantes en la guía IV (membrana de éster de celulosa) pueden remover en parte la dactinomicina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dactinomicina (polvo liofilizado para invección): frascos con 500 µg (con 20 mg de manitol); Cosmogen® (Merck); (Rx).

DALTEPARINA SÓDICA

Fragmin®

ANTICOAGULANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Heparina de bajo peso molecular (fraccionada) que puede ser de utilidad para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad tromboembólica.
- ▶ Inhibe de preferencia al factor Xa y, por lo general, tiene mínimo impacto sobre la trombina y el tiempo de coagulación (TT o TTPA).
- ▶ Hemorragia poco probable, pero posible.
- ▶ Se debe administrar por vía SC.
- Los perros y los gatos pueden requerir una dosificación muy frecuente, lo que hace que su administración en pacientes ambulatorios no sea prác-
- ▶ El costo puede ser un factor a considerar, de manera particular en perros de gran talla y en caballos.

Usos/Indicaciones

La dalteparina puede ser de utilidad para la profilaxis o el trata-

miento de la flebotrombosis o la embolia pulmonar. Un reciente trabajo sobre la farmacocinética en perros y gatos genera dudas acerca de si la droga puede ser administrada con efectividad y en forma práctica por largo plazo. En las personas, también se la indica para la prevención de complicaciones isquémicas asociadas con angina inestable o infarto miocárdico sin onda O.

Farmacología/Acciones

Uniéndose y acelerando la antitrombina III, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) acrecientan la inhibición del factor Xa y la trombina. La posible ventaja de utilizar estos productos sobre la heparina convencional (no fraccionada), es que inhiben con preferencia al factor Xa, con impacto despreciable sobre los tiempos de coagulación (TT o TTPA).

Farmacocinética

En los perros, la dalteparina se absorbe por completo luego de la inyección SC. Tiene un volumen de distribución de 50-70 ml/kg y una vida media de casi 2 horas. En los perros, la droga tiene una vida media más corta que en las personas.

Los gatos parecen tener una duración de actividad mucho más corta (anti-Xa) que las personas y para mantener un nivel terapéutico para la actividad anti-Xa de 0,5-1 UI/ml requiere una dosificación de 150 UI/kg SC cada 4 horas (Alwood, Downend y col., 2007).

En los caballos, la farmacocinética de la dalteparina es similar a la de las personas.

En los seres humanos, posterior a la inyección SC, la dalteparina se absorbe con rapidez, con una biodisponibilidad de casi el 87%; la concentración plasmática (actividad) máxima ocurre a las 4 horas. La actividad antifactor Xa persiste hasta 24 horas y las dosis por lo regular se administra 1 o 2 veces por día. La droga se excreta en la orina; la vida media de eliminación es de casi 3-5 horas. La vida media puede estar prolongada en los pacientes con disfunción renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Se contraindica en pacientes hipersensibles a la dalteparina, la heparina o a productos porcinos. También está contraindicada en pacientes con sangrado significativo o trombocitopenia asociada con estudios in vitro positivos para antiplaquetas en presencia de dalteparina. Se debe usar con prudencia en pacientes con disfunción renal sustancial, porque se podría acumular. Se la debe utilizar con enorme cautela en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina o riesgo aumentado de hemorragia.

Efectos adversos

En las personas, los efectos adversos no son rutinarios, pero la hemorragia es una posibilidad. Hematomas o dolor en el sitio de inyección, reacciones alérgicas y secuelas neurológicas (secundarias a hematomas epidurales o espinales) son efectos que han sido comunicados.

No administrar por las vías IM o IV; la dalteparina debe ser administrada sólo por vía SC. No se la puede usar en forma indistinta con otras HBPM o con heparina sódica, porque las dosificaciones son diferentes.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la dalteparina es considerada por la FDA como una droga clase B. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Es probable que la dalteparina sea segura para usar durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede originar complicaciones hemorrágicas. Si el tratamiento es necesario, se puede administrar sulfato de protamina por vía IV lenta; 1mg de sulfato de protamina puede inhibir los efectos de 100 U de dalteparina anti-Xa. Evitar las sobredosis de protamina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dalteparina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOAGULANTES ORALES (warfarina). Aumento del riesgo de hemorragia.
- INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA (aspirina, clopidogrel). Aumenta el riesgo de hemorragia.
- AGENTES TROMBOEMBÓLICOS. Aumenta el riesgo de hemorragia.

Consideraciones de laboratorio

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) pueden causar incrementos asintomáticos y totalmente reversibles de la AST o ALT; sólo en contadas ocasiones se observa un aumento de la bilirrubina. En consecuencia, estos parámetros se deben interpretar con cuidado, porque los aumentos no indican necesariamente daño o disfunción del hígado.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

 a) perros: 150 UI/kg SC 3 veces por día; una dosificación de 2 veces por día puede ser efectiva. Se están llevando a cabo estudios para clarificar la eficacia y la dosificación. (Dunn, 2006).

FELINOS:

- a) Los gatos parecen tener una duración mucho más corta de la actividad (anti-Xa) asociada con las heparinas de bajo peso molecular que las personas, y para mantener un nivel terapéutico de la actividad anti-Xa de 0,5-1 UI/ml se requiere una dosificación de 150 UI/kg SC cada 4 horas (Alwood, Downend y col., 2007).
- Para la embolia cardiogénica: Los protocolos recomendados en la actualidad son 100 UI/kg SC cada 12-24 horas (Hogan 2006.

EQUINOS:

 a) Para profilaxis de anormalidades hemostáticas en pacientes con cólico: 50 UI/kg SC 1 vez por día (Feige, Schwarzwald y col., 2003).

Controles

- Datos del hemograma completo (con recuento plaquetario) basal y durante la terapia.
- Análisis de orina.
- Sangre oculta fecal.
- Los estudios de coagulación rutinarios (TTPA, TP) por lo usual son parámetros insensibles y normalmente no se justifican.
- Actividad del factor Xa (disponible en el Laboratorio de Coagulación de Cornell) puede ser de utilidad, de manera particular si hay sangrado o el paciente tiene disfunción renal. Nota: para medir la actividad anti-Xa máxima en gatos, tome la muestra 2 horas después de la administración.

Información al cliente

- Si la droga se va a administrar en un paciente ambulatorio, el propietario debe ser instruido para aplicar en forma apropiada la técnica de inyección SC y para comunicar en lo inmediato cualquier signo asociado con sangrado o trombosis pulmonar. Si no se emplean jeringas precargadas, utilizar jeringa para insulina o tuberculina con aguja de calibre 27.
- El propietario debe comprender que si no utiliza la droga en forma regular (de acuerdo a lo prescrito), se pueden formar coágulos.

Química/Sinónimos

La dalteparina sódica, una heparina de bajo peso molecular (HBPM), se obtiene mediante la despolimerización de la heparina derivada de la mucosa intestinal porcina en ácido nitroso. El peso molecular promedio es de casi 5000 y el 90% varía de 2000 a 9000 daltons (la heparina sódica tiene un peso molecular cercano a 12.000); 1 mg de dalteparina es equivalente a no menos de 110 UI y no más de 210 UI de antifactor Xa.

La dalteparina sódica también se conoce como: daltaparinum natricum, Kabi-2165, Boxol®, Fragmine®, Ligofragmin® o Low Liquemine®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La inyección disponible en el comercio debe ser almacenada a temperatura ambiente controlada (20-25 °C, 68-77 °F). No emplear si contiene material particulado o coloración. Cuando se comienza a utilizar el frasco multidosis, conservar a temperatura ambiente; descartar la solución sin utilizar luego de 2 semanas.

Un estudio mostró que la solución de dalteparina disponible en el comercio fue estable durante un lapso de hasta 30 días, cuando se la colocó en jeringas y se la mantuvo a temperatura ambiente o refrigerada (Laposata y Johnson, 2003).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dalteparina sódica inyección (unidades internacionales anti-factor Xa): 2500 UI (16 mg/0,2 ml) (libre de conservantes) en jeringas monodosis de 0,2 ml; 5000 UI (32 mg/0,2 ml) (libre de conservantes) en jeringas monodosis de 0,2 ml; 7500 UI (48 mg/0,3 ml) (libre de conservantes) en jeringas monodisis de 0,3 ml; 10.000 UI/ml (64 mg/ml) (libre de conservantes) en jeringas graduadas monodosis de 1 ml y en frascos multidosis de 9,5 ml; 25.000 UI (160 mg/ml), contiene 14 mg/ml de alcohol bencílico en frascos multidosis de 3,8 ml; *Fragmin*® (Pfizer); (Rx).

DANAZOL

Danocrine®

ANDRÓGENO

Consideraciones al recetar

- Andrógeno sintético; suprime el eje pituitaria-ovario. Utilizado principalmente para el tratamiento adyuvante de anemia hemolítica/trombocitopenia autoinmunes en caninos y felinos.
- Cautela: disfunción cardíaca, renal o hepática grave, o sangrado vaginal anormal sin diagnosticar.
- **▶** Teratogénico.
- ▶ Hepatotoxicidad poco frecuente en perros.
- ▶ El costo puede ser un factor a considerar.

Usos/Indicaciones

Debido al costo y a su eficacia impredecible, el danazol no es usado con frecuencia en medicina veterinaria; sin embargo, ha sido utilizado como tratamiento adyuvante (con corticosteroides) para la anemia hemolítica y la trombocitopenia inmunomediadas en perros, sobre todo si el paciente se vuelve refractario a los glucocorticoides y otras medicaciones inmunosupresoras. En apariencia, existe sinergismo cuando el danazol se combina con los corticosteroides para estas indicaciones. Alcanzada la remisión, algunos perros necesitan menos dosis o se suspende la administración de otros fármacos y son controlados con danazol solo. En las personas, el danazol se ha utilizado para el tratamiento de la endometriosis, la enfermedad mamaria fibroquística, la púrpura trombocitopénica idiopática y muchas otras alteraciones.

Farmacología/Acciones

El danazol es un andrógeno sintético con efectos androgénicos débiles. Suprime el eje pituitaria-ovario. Es probable que el danazol inhiba en forma directa la síntesis de esteroides sexuales y se una a sus receptores tisulares, donde puede expresar efectos anabólicos, androgénicos débiles y antiestrogénicos. Parece reducir la afinidad de los anticuerpos por los receptores Fc del sistema mononuclear fagocítico. Asimismo, tal vez compita con los glucocorticoides por la fijación a la globulina ligadora de esteroides, permitiendo la actividad de más cantidad de corticoides libres.

Farmacocinética

La información disponible es muy limitada. El danazol se absorbe a través del tracto gastrointestinal, pero este proceso sería limitado porque el aumento de la dosis no se asocia con el incremento correspondiente en el nivel sérico. La información sobre la distribución es casi inexistente; la droga en apariencia atraviesa la placenta. Se piensa que el danazol se metaboliza sobre todo en el hígado. En las personas, la vida media es de 4-5 horas en promedio.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En los pacientes con un grave deterioro de la función cardíaca, renal o hepática, o en aquellos con sangrado vaginal anormal sin diagnosticar, el danazol debe ser empleado sólo cuando sus beneficios superan a los riesgos.

Efectos adversos

La hepatotoxicidad (baja tasa de presentación) es el efecto adverso más significativo que se ha comunicado en caninos. Más allá de éste, la virilización en las hembras es el otro efecto observado con mayor frecuencia. En contadas ocasiones, el danazol puede causar aumento del peso o letargia. En las personas se ha descrito el desarrollo de vaginitis. Otros posibles efectos adversos comprenden edema, atrofia testicular, hirsutismo o alopecia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Debido a los efectos teratogénicos documentados, el danazol se contraindica durante la gestación. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.)

Si bien se ignora si el danazol ingresa en la leche, los posibles efectos adversos asociados con los andrógenos en los animales jóvenes justifican el empleo prudente. En medicina humana, se contraindica el danazol en mujeres lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se ha encontrado información al respecto. Las sobredosis significativas inicialmente se manejan contactando un centro de intoxicaciones y se comienza con protocolos de evacuación intestinal si son aplicables.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo danazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CICLOSPORINA. El danazol puede aumentar significativamente los niveles de ciclosporina.
- INSULINA. Al afectar el metabolismo de los carbohidratos, el danazol puede afectar los requerimientos de insulina (se puede requerir aumentar la dosis) en los pacientes diabéticos.
- WARFARINA. El uso concomitante de anticoagulantes puede favorecer el efecto anticoagulante ya que el danazol puede disminuir la síntesis de factores procoagulantes en el hígado.

Consideraciones de laboratorio

- El danazol puede reducir la tiroxina sérica total (T₄) y aumentar la captación de T₃; como disminuye la globulina ligadora de hormona tiroidea, la T₄ libre y la TSH se mantienen normales.
- La ALT y la AST pueden elevarse en el curso inicial de la terapia pero luego vuelven a los niveles basales. Después de suspender el danazol, los niveles suelen retornar a los basales.

Posologías

CANINOS:

Para tratamiento adyuvante de la trombocitopenia o la anemia hemolítica inmunomediadas:

- a) Como tratamiento adyuvante con glucocorticoides en las formas arregenerativas de la anemia hemolítica inmunomediada: 5 mg/kg, oral, 3 veces por día. Se usa para reducir la dosis de los glucocorticoides necesaria para el tratamiento a largo plazo (Chabanne, 2006).
- b) 5 mg/kg, oral, cada 12 horas; suele usarse durante las primeras 2 semanas en combinación con corticosteroides (Thompson, 1994).
- c) 5 mg/kg, oral, 2 veces al día; se puede disminuir la dosis una

vez que el paciente recibe prednisona en dosis baja y en un esquema de días alternos (Trepanier, 1999).

c) En un primer momento, (además de la prednis[ol]ona) el danazol se puede administrar a una dosis de 10 mg/kg/día oral. Una vez que la anemia mejora, los corticosteroides se pueden disminuir con lentitud y eventualmente suspender. Cuando la remisión se mantiene con danazol solo, la dosis puede ser de 5 mg/kg/día. Reducir con lentitud después de 2-3 meses de hemogramas normales con supervisión regular de los mismos (Bucheler y Cotter, 1995).

FELINOS:

Para tratamiento adyuvante de la anemia hemolítica inmunomediada:

a) 5 mg/kg oral 2 veces por día (Loar, 1994).

Controles

Para las enfermedades hematológicas autoinmunes:

- Eficacia (hemograma completo, plaquetas, etc.).
- Función hepática, basal y a intervalos regulares mientras dure el tratamiento.

Información al cliente

- Los propietarios deben saber que pueden necesitarse varios meses (2-3) para observar una respuesta positiva con esta droga.
- Ellos deben controlar la hepatotoxicidad (ictericia) o los cambios en el estado hematológico (sangrado, heces alquitranadas, etc.).

Química/Sinónimos

El danazol, un derivado sintético de la etisterona (etinil testosterona), se presenta como polvo cristalino blanco a amarillo pálido. Es prácticamente insoluble en agua y poco soluble en alcohol.

El danazol también se conoce como: Win-17757, Anargil®, Azol®, Cyclomen®, D-Zol®, Danalem®, Danatrol®, Danazant®, Danogen®, Danocrine®, Danokrin®, Danol®, Ectopal®, Gonablok®, Kendazol®, Ladazol®, Ladagal®, Lisigon®, Mastodanatrol®, Norciden®, Vabon®, Winobanin®, Zendol® o Zoldan-A®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas de danazol deben ser almacenadas en envases bien cerrados a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Danazol (cápsulas): 50, 100 y 200 mg; genérico; (Rx).

DANOFLOXACINA, MESILATO DE

A180®, Advocin®

FLUOROQUINOLONA (inyectable)

Consideraciones al recetar

- ▶ Antibiótico de la clase fluoroquinolona de administración parenteral, aprobado para usar en bovinos (no en vacas lecheras ni terneras) para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina asociada con Mannherimia (Pasteurella) hemolytica y P. multocida; puede también ser beneficioso para el tratamiento de infecciones susceptibles a las fluoroquinolonas en especies no destinadas al consumo humano (caballos, camélidos, animales exóticos).
- Aprobado para administrar en bovinos a razón de 2 inyecciones SC con un intervalo de 48 horas.
- La FDA prohibe el uso extrarrótulo en animales destinados a consumo humano.

Monografía de Elaine Lust, PharmD

Usos/Indicaciones

El mesilato de danofloxacina inyectable se indica para el tratamiento de la enfermedad respiratoria asociada con *Mannheimia* (*Pasteurella*) *hemolytica* y *P. multocida* en bovinos (no en vacas lecheras ni terneras). Debido a su espectro de acción, también puede ser beneficioso para el tratamiento de infecciones causadas por *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) o *M. bovis*, pero la droga no está aprobada (en el momento de escribir esta monografía) para esas indicaciones. En otros países, la danofloxacina puede estar aprobada para su uso en cerdos y pollos (no ponedores), pero en los EE.UU. es ilegal su empleo extrarrótulo en las especies destinadas a consumo humano.

La danofloxacina puede ser de beneficio para el tratamiento de infecciones susceptibles en los caballos adultos, los camélidos y otras especies no productoras de alimento.

Farmacología/Acciones

La danofloxacina es una fluoroquinolona bactericida que inhibe la ADN-girasa bacteriana, impidiendo el enrollamiento del ADN y la síntesis de éste. Las fluoroquinolonas tienen buena actividad contra muchos bacilos gramnegativos y algunos cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus intermedius*). Por lo general, las fluoroquinolonas tienen un efecto dependiente de la dosis o la concentración, en lugar de ser dependientes del tiempo de acción.

Los valores correspondientes a la CIM₉₀ para *Mannheimia* (*Pasteurella*) *hemolytica* y *Pasteurella multocida* están en un promedio de 0,06 μg/ml y 0,015 μg/ml, respectivamente.

Farmacocinética

Después de una inyección subcutánea en el cuello de los bovinos, la danofloxacina se absorbe con rapidez, mostrando una alta biodisponibilidad (alrededor del 90%). El nivel sérico máximo se alcanza, aproximadamente a las 2-3 horas, posadministración. El volumen de distribución en estado estable es de casi 2,7 L/kg; los niveles en pulmón exceden a aquellos encontrados en plasma. En los bovinos, la eliminación es principalmente por la orina como

droga sin cambios. Otras especies pueden metabolizar mayores porcentajes del fármaco a un metabolito desmetilado (desmetildanofloxacina).

En equinos, un estudio de investigación sobre la farmacocinética de la administración IM, IV e IG (intragástrica) de danofloxacina a 1,25 mg/kg en caballos adultos sanos reveló una biodisponibilidad favorable para la vía IM (89%) y mala biodisponibilidad para la vía IG (22%). Los autores mencionaron buena tolerancia para la vía IG (Fernandez-Varon, Ayala y col., 2006).

En las ovejas, la droga alcanza con rapidez altas concentraciones en los tejidos. Una hora después de la administración IM, se alcanza la concentración máxima en pulmón y piel interdigital. En un estudio en ovejas en el que se administró la droga a una dosis de 1,25 mg/kg IV e IM, se observaron valores similares en suero, exudados y transudados (Aliabadi, Landone y col., 2003).

En las cabras, un estudio con danofloxacina administrada a 1,25 mg/kg IV o IM reveló una vida media similar de 4,67 y 4,41 horas para las vías IV e IM, respectivamente. El volumen de distribución fue alto para cualquiera de las vías, con un 100% de biodisponibilidad después de la administración IM. La penetración de la droga en exudados y transudados fue ligeramente más lenta después de la administración IM (Aliabadi y Lees, 2001). Otro estudio encontró que las cabras desafiadas con endotoxina de E. coli que habían recibido danofloxacina a 1,25 mg/kg IM o IV tuvieron una alteración de la depuración con aumento significativo de las concentraciones plasmáticas y del área bajo la curva (Ismail, 2006).

En camélidos, la administración IV de la droga a 1,25 mg/kg produjo un alto volumen de distribución, una vida media de 5,37 horas y una rápida depuración. La administración IM a la misma dosis resultó en una absorción rápida y casi completa, con una vida media de 5,71 horas (Aliabadi, Badrelin y col., 2003).

En los cerdos, la droga ha mostrado que alcanza altas concentraciones en el tejido pulmonar y gastrointestinal, incluyendo la mucosa. En las primeras 24 horas posteriores a la administración IM de 2 mg/kg, el 43% de la dosis se elimina por orina. La vida media de eliminación en los cerdos es de unas 7 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La FDA prohibe el uso fuera de aprobación en animales a partir de los cuales se desarrollan productos para consumo humano. El fabricante indica un uso cuidadoso de la danofloxacina en animales con alteraciones neurológicas centrales conocidas o sospechadas, ya que las quinolonas pueden rara vez causar estimulación del SNC.

Efectos adversos

Después de su administración en terneros a las dosis aprobadas se han observado reacciones de hipersensibilidad y claudicación. Se desconoce la tasa de incidencia, pero se cree que ocurren con poca frecuencia. En los bovinos, las inyecciones SC pueden causar una reacción tisular local que puede llevar a la pérdida de pelo.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se dispone de estudios que documenten la seguridad de su uso durante la preñez. En investigaciones realizadas en ratas (100 mg/kg/día), ratones (50 mg/kg/día) y conejos (15 mg/kg/día) no se observaron efectos teratogénicos.

La seguridad de la danofloxacina durante la lactación no es conocida, pero se prohibe su uso en bovinos lecheros en lactancia, cuya leche está destinada a consumo humano.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poca la información disponible para bovinos. Altas dosis (18-60 mg/kg durante 3-6 días en terneros para carne) pueden causar artropatías/claudicaciones (al igual que otras quinolonas), estimulación del SNC (ataxia, nistagmo, temblores), inapetencia, decúbito, depresión y exoftalmos. Algunos terneros (3/6) de 21 días de edad que recibieron 18 mg/kg 2 veces con un intervalo de 48 horas desarrollaron eritema del plano nasal.

Estudios realizados en perros adultos que recibieron 2,4 mg/kg/día, oral, durante 90 días no desarrollaron efectos observables.

Interacciones medicamentosas

No se han documentado interacciones específicas con la danofloxacina en bovinos. En las personas:

■ TEOFILINA (aminofilina). Algunas fluoroquinolonas invectables (por ej., la ciprofloxacina) pueden aumentar la concentración sérica de esta droga; se recomienda un mayor control de las concentraciones de teofilina.

Consideraciones de laboratorio

No han sido identificadas.

Posologías

BOVINOS:

Para indicaciones aprobadas:

a) 6 mg/kg (1,5 ml/45 kg) SC. Repetir la dosis a las 48 horas, aproximadamente. El volumen administrado no debe exceder los 15 ml (Instrucciones en el prospecto; A180®- Pfizer).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

■ Si los clientes van a administrar este producto en animales destinados a consumo humano, deben ser instruidos en la adecuada técnica de inyección y la importancia de usar este producto sólo en la forma aprobada.

Química/Sinónimos

El mesilato de danofloxacina es una fluoroquinolona sintética que se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino. Aproximadamente 180 g son solubles en 1 litro de agua.

La danofloxacina también se conoce por los siguientes sinónimos: CP-76136-27, danofloxacine o danofloxacino. Los nombres comerciales registrados internacionalmente incluyen Advocin®, Advocine®, Danocin®, Advocid® y Advovet®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El mesilato de danofloxacina para inyección debe ser almacenado a, o por debajo de, 30 °C, y debe ser protegido de la luz y el congelamiento. El color de la solución inyectable es amarillo a ámbar, y éste no afecta su potencia.

La forma inyectable para uso SC no debe ser mezclada con otros medicamentos o diluyentes. Las fluoroquinolonas inyectables pueden ser muy sensibles a los cambios de pH o a la quelación con sustancias catiónicas (calcio, magnesio, cinc, etc.).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Danofloxacina, mesilato de: 180 mg/ml (de danofloxacina) en frascos multidosis de 100 ml y 250 ml; A180® (Pfizer); (Rx). Aprobado sólo para uso en bovinos. No usar en bovinos destinados a la producción lechera o en terneras destinadas a la producción de carne. Cuando se administra siguiendo las instrucciones aprobadas, el tiempo de retiro previo a la faena es de 4 días desde la última administración.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DANTROLENO SÓDICO

Dantrium®

RELAJANTE DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Miorrelajante de acción directa.
- Principales indicaciones: EQUINOS: miositis posanestésica/rabdomiólisis aguda. CANINOS y FELI-NOS: obstrucción uretral funcional. PORCINOS: hipertermia maligna.
- ▶ Cautela extrema: disfunción hepática.
- ▶ Cautela: grave disfunción cardíaca o enfermedad pulmonar.
- ▶ Efectos adversos: debilidad, sedación, aumento de la frecuencia de micción, efectos gastrointestinales. La hepatotoxicidad es posible, en especial con la administración crónica.
- ▶ La formulación inyectable es muy costosa.

Usos/Indicaciones

En las personas, el dantroleno oral se indica principalmente para el tratamiento asociado con alteraciones de la neurona motora superior (por ej., esclerosis múltiple, parálisis cerebral, lesiones de médula espinal, etc.). En medicina veterinaria, las indicaciones propuestas incluyen prevención y tratamiento del sindrome de hipertermia maligna en varias especies; tratamiento de la obstrucción uretral funcional por incremento del tono uretral externo en perros y gatos; prevención y tratamiento de la miositis posanestésica y la rabdomiólisis de esfuerzo en caballos. Asimismo, se recomienda su utilización en los casos de mordedura de araña viuda negra en animales pequeños y en el tratamiento del síndrome de estrés porcino.

Farmacología/Acciones

El dantroleno exhibe actividad miorrelajante por acción directa sobre el músculo. Si bien no se comprende del todo el mecanismo exacto, es probable que actúe sobre el músculo esquelético interfiriendo con la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. No tiene efectos discernibles sobre los sistemas respiratorio o cardiovascular, pero puede causar somnolencia y mareo. Se desconocen los motivos para estos efectos sobre el SNC.

Farmacocinética

La biodisponibilidad del dantroleno después de la administración oral en personas es de apenas el 35% y después de la administración intragástrica en caballos es de aproximadamente el 39%. Se absorbe con mucha lentitud, con niveles máximos a las 5 horas después de la administración oral (seres humanos) y 1,5 horas en caballos. La afinidad proteica es importante (principalmente con la albúmina), pero muchos fármacos pueden desplazarlo (véase Interacciones medicamentosas).

El dantroleno se elimina con rapidez en el caballo (vida media ≈ 130 minutos). La vida media de eliminación en las personas es, aproximadamente, 8 horas. El dantroleno se metaboliza en el hígado y los metabolitos se excretan en la orina. Apenas el 1% de la droga madre se excreta sin modificaciones en la orina y bilis.

En los caballos, la absorción del dantroleno administrado por

vía oral es afectada por la presencia de alimento y debe ser administrado con el animal en ayuno para que la droga alcance niveles terapéuticos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debido a que el dantroleno puede inducir hepatotoxicidad, se debe emplear con extrema cautela en pacientes con hepatopatía preexistente. Debe ser utilizado con cuidado en pacientes con disfunción cardíaca o enfermedad pulmonar grave.

Efectos adversos

La reacción adversa más significativa con el dantroleno es la hepatotoxicidad. En las personas, comúnmente se asocia con el tratamiento crónico en dosis altas, pero también puede suceder luego de un tratamiento a corto plazo con dosis alta. La incidencia de esta reacción es desconocida en medicina veterinaria, pero debe ser supervisada.

Con mayor frecuencia, pero con menor importancia, se reconocen los signos asociados con el SNC (debilidad, sedación, mareo, cefaleas, etc.) y los efectos gastrointestinales (náusea, vómito, constipación). Asimismo, puede haber incremento de la frecuencia urinaria y posiblemente hipotensión.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se determinó el empleo seguro del dantroleno durante la gestación. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.). En un sistema separado de evaluación de la seguridad de drogas durante la gestación canina y felina (Papich, 1989), el dantroleno se clasificó como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estas medicaciones deben ser empleadas con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a su amenaza.)

El dantroleno se distribuye en la leche; su uso seguro no puede ser aseverado durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay antídotos específicos para las sobredosis del dantroleno; en consecuencia, si es factible se debe eliminar la droga del intestino y se deben implementar medidas de soporte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dantroleno, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BENZODIACEPINAS U OTROS DEPRESORES DEL SNC. Se puede observar aumento de la sedación si se usan tranquilizantes en forma concurrente con el dantroleno.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO. Rara vez se informa el desarrollo de colapso cardiovascular en las personas; no se recomienda el uso concomitante con dantroleno durante una crisis de hipertermia maligna.
- ESTRÓGENOS. Se ha observado aumento del riesgo de la hepatotoxicidad por dantroleno en las mujeres mayores de 35 años que también están recibiendo un tratamiento con estrógenos; se desconoce la importancia de ésto en veterinaria.
- WARFARINA. El dantroleno puede ser desplazado desde las proteínas plasmáticas por la warfarina, con el resultante aumento de los efectos o reacciones adversas.

Posologías

CANINOS:

Para tratamiento de la obstrucción uretral funcional debido a incremento del tono uretral externo:

- a) 1-5 mg/kg, oral, cada 8 horas (Polzin y Osborne, 1985; Chew, DiBartola y Fenner, 1986).
- b) 1-5 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Lane, 2000; Coates, 2004).
- c) 1 mg/kg cada 8 horas, oral (Lulich, 2004).

Para el síndrome de estrés canino/hipertermia maligna:

- a) Para el tratamiento de una crisis aguda: 0,2-3 mg/kg IV (Axlund, 2004a).
- b) Para el síndrome similar a la hipertermia maligna asociado con ingestión de Humulus lupulus: 2-3 mg/kg IV o 3,5 mg/kg oral tan pronto como sea posible posterior a la ingestión (Wismer, 2004).

Para tratamiento adyuvante de mordedura de araña viuda negra:

a) 1 mg/kg IV; seguido por 1mg/kg, oral, cada 4 horas (Bailey, 1986a).

FELINOS:

Para tratamiento de la obstrucción uretral funcional debido a incremento del tono uretral externo:

- a) 0,5-2 mg/kg, oral, cada 8 horas o 1 mg/kg IV (Lane, 2000; Osborne, Kruger y col., 2000).
- b) 0,5-2 mg/kg, oral, cada 8 horas (Coates, 2004).
- c) 2-10 mg (dosis total) oral, 3 veces por día, junto con prazosina (0,5 mg/gato 1 o 2 veces por día) o fenoxibenzamina (2,5-7,5 mg/gato 1 o 2 veces por día) (Sparkes, 2006b).

EQUINOS:

Para el tratamiento de la rabdomiólisis aguda:

- a) 15-25 mg/kg IV lenta 4 veces por día (Robinson, 1987).
- b) 2-4 mg/kg oral, mediante sonda nasogástrica, 1 vez por día (Hanson, 1999).

Para la prevención de la rabdomiólisis:

- a) Para la prevención de la rabdomiólisis recurrente del ejercicio en Pura Sangre: 4 mg/kg oral, en caballos con ayuno (ayuno de 12 horas en estudio) previo a la administración (McKenzie, Valberg y col., 2003).
- b) Se han recomendado varios esquemas de dosificación pero hay que tener cuidado ya que el uso y la eficacia son inciertos: se ha sugerido una dosis de 2 mg/kg oral 1 vez por día durante 3-5 días, y luego cada 3 días durante 1 mes. La droga se diluye en solución salina normal y se administra por medio de una sonda nasogástrica. Otra dosificación recomendada es 300 mg (dosis total) oral 1 vez por día (puede ser preferible debido a que la droga es hepatotóxica). Otra recomendación es 500 mg (dosis total) oral durante 3-5 días y luego 300 mg oral cada 3 días. Controlar el estado y la función hepática (MacLeay, 2004).

Para la prevención de la miositis posanestésica:

a) 10 mg/kg oral (vía intragástrica) 1,5 horas antes de la cirugía. Esto debería producir niveles máximos en el momento de inicio de la cirugía y mantendría los niveles terapéuticos postulados durante otras 2 horas adicionales. La preparación intragástrica se realiza disolviendo o suspendiendo el contenido de las cápsulas orales en 500 ml de solución salina normal. Si se necesitan dosificaciones adicionales, se puede administrar 2,5 mg/kg oral (vía intragástrica) cada 60 minutos. Como alternativa, se administra una dosis de carga IV de 1,9 mg/kg, la cual alcanza niveles terapéuticos pero sólo persiste durante 20 minutos. Una dosis IV de 4 mg/kg mantiene niveles terapéuticos durante unas 2 horas, pero los niveles máximos son bastante altos (Court y col., 1987).

PORCINOS:

Prevención o tratamiento de la hipertermia maligna:

a) 3,5 mg/kg IV (Booth, 1988a).

Controles

Dependiendo del motivo para empleo:

- Pruebas de función hepática (ALT, AST, FA, etc.) basales y periódicas, si se planea una administración crónica o el uso de dosis
- Temperatura corporal (hipertermia maligna).
- Volumen, frecuencia y continencia urinaria.

Información al cliente

- En dantroleno puede causar malestar gastrointestinal (vómitos, falta de apetito), aumento de la frecuencia de micción y sedación (somnolencia).
- Rara vez, el dantroleno puede causar hepatotoxicidad; el propietario debe contactar al veterinario si el paciente manifiesta vómitos, falta de apetito, letargo profundo inesperado o si se ponen amarillas las partes blancas del ojo o las membranas mu-
- La administración IV de esta droga debería ser realizado por profesionales familiarizados con su uso.

Química/Sinónimos

Derivado de la hidantoína, que es estructural y farmacológicamente diferente de otros miorrelajantes esqueléticos, el dantroleno sódico es un ácido débil con un pK, de 7,5. Se presenta como un polvo fino, inodoro, insípido, anaranjado, que es ligeramente soluble en agua. Se hidroliza con rapidez en soluciones acuosas a la forma de ácido libre, el cual precipita.

El dantroleno sódico también se conoce por los siguientes sinónimos y nombres comerciales registrados internacionalmente: F-440, F-368, Danlene®, Dantamacrin®, Dantralen® o Dantrolen®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El dantroleno en cápsulas se conserva en envases bien cerrados a temperatura ambiente. El polvo para invección debe mantenerse a temperaturas menores de 30 °C y protegerse de la exposición prolongada a la luz. Después de la reconstitución, el polvo para inyección debe ser utilizado dentro de las 6 horas cuando se mantiene a temperatura ambiente y debe ser protegido de la luz directa. No es compatible con solución salina normal o dextrosa al 5% en agua.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dantroleno sódico (cápsulas): 25 mg, 50 mg y 100 mg; Dantrium® (Procter & Gamble Pharm.); genéricos; (Rx).

Dantroleno sódico (polvo para inyección): 20 mg/frasco (aprox. 0,32 mg/ml después de la reconstitución; con 3 g de manito/frasco) en frascos de 70 ml; Dantrium® Intravenous (Procter & Gamble Pharm.); (Rx). Nota: debido al costo, mínima cantidad de pedido y naturaleza no retornable del producto IV disponible en el comercio, no es muy práctico para uso veterinario.

DAPSONA

DDS

ANTIBIÓTICO ANTIMICOBACTERIANO

Consideraciones al recetar

- De potencial utilidad para el tratamiento de infecciones por micobacterias y algunos protozoarios (Pneumocystis).
- Puede ser empleada para tratar mordeduras de araña parda solitaria y vasculitis cutánea.
- De Contraindicación relativa en felinos.
- Efectos adversos: hepatotoxicidad, anemia, trombocitopenia, neutropenias, disfunción gastrointestinal, neuropatías y erupciones cutáneas medicamentosas; son posibles las reacciones de fotosensibilidad.

Usos/Indicaciones

La dapsona puede ser de utilidad como agente de segunda línea en el tratamiento de las enfermedades micobacterianas en perros y, tal vez, en gatos. Podría resultar provechosa para tratar infecciones por *Pneumocystis jiroveci* (antiguamente *Pneumocystis carinii*).

Debido a sus propiedades inhibidoras leucocitarias, la dapsona puede ser de utilidad como tratamiento adyuvante para mordeduras de araña parda solitaria (*Loxosceles rectusa recluse*), o cuando no se puede determinar la etiología subyacente de una vasculitis cutánea.

Farmacología/Acciones

Se desconoce el mecanismo de acción exacto. Es factible que tenga acciones similares a otras sulfonamidas, alterando la síntesis del ácido fólico en los microorganismos susceptibles. También disminuye la quimiotaxis neutrofílica, la activación del complemento y las síntesis de anticuerpos y de enzimas lisosomales. Los mecanismos para tales acciones no se comprenden muy bien.

Farmacocinética

Después de la administración oral en perros, la absorción es rápida y completa. La vida media de eliminación es de 6-10 horas. En las personas, el metabolito monoacetil se une casi por completo a las proteínas plasmáticas pero, en los perros, la afinidad es de sólo el 60%. Se elimina por ruta renal como metabolitos conjugados y sin identificar. La vida media en personas es muy variable, desde 10 hasta 50 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debido a la creciente incidencia de neurotoxicidad y anemia hemolítica, la dapsona en general no se recomienda para uso en felinos. Se la contraindica en pacientes hipersensibles a ella u otras sulfonas. No debería ser empleada en presencia de anemias graves u otras discrasias sanguíneas preexistentes. Debido a la posibilidad de inducir hepatotoxicidad, se la debe utilizar con prudencia en animales que ya tienen disfunción del hígado.

Efectos adversos

Los efectos adversos incluyen hepatotoxicidad, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenias, efectos gastrointestinales, neuropatías y erupciones cutáneas medicamentosas. Es posible la fotosensibilidad. La dapsona tiene potencial carcinogénico.

Seguridad en reproducción y lactancia

En los animales gestantes, la dapsona debe ser administrada con cuidado. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En apariencia, no se llevaron a cabo estudios en animales para determinar los efectos de la dapsona sobre la gestación.

La dapsona se excreta por leche en concentraciones equivalentes a las encontradas en plasma; se han observado reacciones hemolíticas en los neonatos humanos. Se debe considerar el cambio a un sustituto de la leche si se requiere tratar con dapsona a la madre en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a su potencial toxicidad, a las diferencias de especie en cuanto a sensibilidad, y a su farmacocinética, se recomienda contactar a un centro de toxicología en caso de sobredosis. En las personas, las sobredosis en general cursan con náuseas, vómitos e hiperexcitabilidad, que pueden presentarse en minutos. Puede producirse metahemoglobinemia con depresión, convulsiones y cianosis. La hemólisis puede ser retardada, apareciendo a los 7-14 días después de la sobredosis. El tratamiento en las personas incluye la eliminación de la droga del intestino, azul de metileno para la metahemoglobinemia y, en ocasiones, hemodiálisis para acrecentar la eliminación del fármaco y el metabolito monoacetil.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dapsona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- PROBENECIDA. Puede disminuir la excreción renal de metabolitos activos de dapsona.
- PIRIMETAMINA. Puede aumentar el riesgo de reacciones hematológicas que ocurren con la dapsona.
- RIFAMPINA. Puede disminuir la concentración plasmática de dapsona (7-10 veces)
- TRIMETOPRIMA. Puede aumentar la concentración plasmática de dapsona (y viceversa) y posiblemente aumentar la toxicidad de cada una de las drogas.

Consideraciones de laboratorio

No se registraron interacciones o consideraciones específicas del laboratorio.

Posologías

CANINOS:

- a) Como tratamiento alternativo para el pénfigo: dapsona a una dosis de 1 mg/kg cada 8 horas, oral; con sulfasalacina a 10-40 mg/kg cada 8 horas (Rosenkrantz, 2004).
- b) Para alopecia/vasculitis posvacunación resistente a la prednisona: 1 mg/kg cada 8 horas, oral (Lemarie, 2003c).
- c) Para el tratamiento de micobacteriosis: 1,1 mg/kg cada 6 horas, oral, hasta remisión; luego, 0,3 mg/kg cada 8-12 horas tras la recuperación (Greene y Watson, 1998).
- d) Para el tratamiento adyuvante de la vasculitis: 1 mg/kg oral cada 8 horas (Hillier, 2006d).
- e) Para el tratamiento adyuvante de la mordida de la araña parda solitaria (*Loxosceles* sp): 1 mg/kg oral 3 veces por día durante 10 días (Peterson, 2006d).

FELINOS:

ADVERTENCIA: la dapsona puede inducir graves efectos colaterales en los gatos (por ej., discrasias sanguíneas y hepato o neurotoxicidad); su uso se puede considerar relativamente contraindicado. Si se va a utilizar, los propietarios deben aceptar los riesgos asociados; se indica la supervisión intensiva por los efectos adversos.

- a) Como alternativa a la clofazimina para el tratamiento de la lepra felina (véase Advertencia): 1 mg/kg/día, oral (Lemarie,
- b) Para tratamiento de micobacteriosis: 8 mg/kg/día, oral, durante 6 semanas (Greene y Watson, 1998).
- c) Para la condritis aural: 1 mg/kg, oral, cada 24 horas (Griffin, 2006).

EOUINOS:

a) Como tratamiento alternativo de neumonía por Pneumocystis carinii: 3 mg/kg/día, oral. Nota: a partir de un caso en un potrillo; el período de tratamiento fue de 56 días (Clark-Price, Cox y col., 2004).

Controles

- Hemograma completo con recuento plaquetario cada 2-3 semanas durante los primeros 4 meses de terapia y luego cada 3-4 meses.
- Estudios de función hepática.
- Otros efectos adversos (gastrointestinales, erupciones medicamentosas, neurotoxicidad, etc.).
- Eficacia.

Información al cliente

- El propietario debe comprender que existe experiencia limitada con esta medicación en animales domésticos y que podría ocurrir la toxicidad.
- Debido a la posibilidad de fotosensibilidad, la piel debe ser protegida de la exposición prolongada a la luz solar.

Química/Sinónimos

La dapsona, una sulfona antimicobacteriana/antiprotozoarios, se presenta como un polvo cristalino blanco o blanco-cremoso, inodoro. Es muy poco soluble en agua, libremente soluble en alcohol e insoluble en aceites fijos o vegetales.

La dapsona también se conoce como: DADPS, dapsonum, DDS, diaminodifenilsulfona, NSC-6091, diafenilsulfona, disulona, sulfonildianilina, Avlosulfone®, Daps®, Dapsoderm-X®, Dopsan®, Novasulfone®, Servidapsone® y Sulfona®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben conservarse protegidas de la luz, a temperatura ambiente controlada (20-25 °C, 68-77 °C).

Las tabletas pueden ser reformuladas en una forma líquida estable. El método más simple es usar una relación 1:1 de Ora-Plus®:Ora-Sweet® y emplear las tabletas trituradas para hacer una concentración de 2 mg/ml. Esta preparación es estable, cuando se almacena tanto refrigerada como a temperatura ambiente, durante 90 días. Para información específica véase la siguiente referencia: Nahata, MC y col., Ann Pharmacotherapy 2000; 34:848-50.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dapsona (tabletas ranuradas): 25 mg y 100 mg; genérico (Jacobus); (Rx).

DARBEPOYETINA ALFA

Aranesp®

AGENTE ERITROPOYÉTICO

Consideraciones al recetar

- Agente eritropoyético biosintético potencialmente útil para el tratamiento de la anemia por enfermedad renal crónica en perros y gatos.
- Puede ser menos inmunogénico (no probado) en perros y gatos que la epoyetina alfa (EPOrHu).
- ▶ Efecto de duración más prolongada; en un primer momento sólo dosificar I vez por semana.
- ▶ El costo del tratamiento puede ser formidable.

Usos/Indicaciones

La darbepoyetina puede ser útil para el tratamiento de la anemia por enfermedad renal crónica en perros y gatos. Puede ser menos inmunogénica que la epoyetina, pero esto es sólo en teoría ya que no ha sido documentado. Otra ventaja es que se la puede administrar con menor frecuencia para mantener el hematócrito. Sin embargo, el costo del tratamiento puede ser más alto que con el uso de la epoyetina.

Farmacología/Acciones

La darbepoyetina es una proteína recombinante producida por ADN relacionada con la eritropoyetina. Estimula la eritropoyesis usando el mismo mecanismo que el de la eritropoyetina endógena, por medio de la interacción con las células madres progenitoras para aumentar la producción de eritrocitos. La darbepoyetina puede ser menos inmunogénica en los animales que la epoyetina debido a su formulación, la cual utiliza carbohidratos como parte de su estructura. En teoría, los carbohidratos pueden formar un escudo en los sitios en los que la droga tiene mayor potencial antigénico para la detección por parte de las células inmunes. Los carbohidratos también pueden aumentar la solubilidad y la estabilidad del compuesto, causando una menor formación de agregados y, por lo tanto, menor inmunogenicidad.

Farmacocinética

No se encontró información sobre la farmacocinética en perros y gatos. En las personas con insuficiencia renal crónica, después de la inyección SC, la biodisponibilidad es del 37%, aproximadamente, y la droga se absorbe lentamente con una vida media de distribución de alrededor de 1,4 horas. Es extensamente metabolizada y el promedio de vida media de eliminación terminal es de 21 horas. La vida media terminal es unas 3 veces mayor que la de la epoyetina alfa.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La darbepoyetina no debe ser usada en perros y gatos con anticuerpos anti-EPOrHu documentados. El diagnóstico de la formación de anticuerpos se basa en la alta relación mieloide:eritroide en la citología de la médula ósea y en la exclusión de otras causas de anemia. En las personas, la darbepoyetina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga o a los excipientes presentes en la formulación y en aquellos con hipertensión no controlada.

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos para la darbepoyetina es desconocido, pero los efectos adversos documentados con el uso de la EPOrHu en animales incluyen formación de anticuerpos anti-EPOrHu con la aplasia eritroide resultante, hipertensión, convulsiones o deficiencia de hierro.

Seguridad en reproducción y lactancia

Estudios realizados en ratas y conejas preñadas no mostraron teratogenicidad en las dosis IV de hasta 20 mg/kg/día. Se observó disminución del peso corporal en algunas crías de ratas.

Se desconoce si la darbepoyetina se distribuye en la leche, pero es poco probable que posea mucho riesgo para aquellos animales en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se dispone de poca información. Las personas han recibido dosis terapéuticas de hasta 8 µg/kg/semana durante 12 semanas. La policitemia es posible y se puede requerir una flebotomía terapéutica.

Interacciones medicamentosas

No han sido identificadas. Para la epoyetina (un compuesto relacionado):

- ANDRÓGENOS. Puede aumentar la sensibilidad de los progenitores eritroides y esta interacción ha sido usada para los efectos terapéuticos.
- DESMOPRESINA. Con la EPO, puede disminuir el tiempo de sangrado.

Consideraciones de laboratorio

No se ha identificado ninguna de interés; véanse Contraindicaciones y Controles para más información.

Posologías

CANINOSY FELINOS:

Las dosis y los intervalos de dosificación para la darbepoyetina en perros y gatos no han sido establecidos. En forma anecdótica, se ha sugerido el uso de la dosis inicial para las personas (0,45 μ g/kg de darbepoyetina) para los perros y los gatos y ajustarla a criterio clínico y según un cuidadoso control. Como alternativa, en los animales que han recibido epoyetina alfa (EPOrHu) se puede hacer la siguiente conversión para establecer la dosis semanal: dosis total semanal de EPOrHu en unidades, dividida por 200 = una dosis semanal en μ g de darbepoyetina. Ejemplo: un animal que está recibiendo 400 UI de epoyetina 3 veces por semana = 1200 UI. Esto dividido por 200 da 6 μ g de darbepoyetina 1 vez por semana.

Controles

- Antes de cada nueva administración, controlar el hematócrito.
- Controlar el almacenamiento de hierro del paciente o suplementar con hierro.
- Presión sanguínea.

Información al cliente

- Los clientes deben aceptar los costos y los controles asociados requeridos por este tratamiento.
- Los efectos terapéuticos pueden no ser observados hasta varias semanas después de haber comenzado el tratamiento.

Química/Sinónimos

La darbepoyetina alfa es una proteína de 165 aminoácidos que se produce por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de

hámsteres chinos. Se agregan dos cadenas adicionales de oligosacáridos con ligando-N a la eritropoyetina humana, obteniendo una glucoproteína con un peso molecular aproximado de 37.000 daltons.

La darbepoyetina es también conocida por los siguientes sinónimos: NESP, nueva proteína estimuladora de la eritropoyesis, darbepoyetina o darbepoetinum. Las marcas comerciales registradas internacionalmente incluyen *Aranesp® y Nespo®*.

Almacenamiento/Estabilidad

Las soluciones inyectables disponibles en el comercio (con polisorbato o albúmina) se deben guardar a 2-8 °C y proteger de la luz. No congelar ni agitar.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. También está prohibida en las observaciones preliminares de una carrera de destreza.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Darbepoyetina alfa (solución para inyección) (libre de conservantes): *Aranesp*® (Amgen); (Rx).

Cada tamaño está disponible en soluciones con polisorbato o albúmina:

25 μg/0,42 ml en jeringa precargada

25 μg/1 ml en frasco monodosis

40 μg/0,4 ml en jeringa precargada

40 μg/1 ml en frasco monodosis

60 µg/0,3 ml en jeringa precargada

60 μg/1 ml en frasco monodosis

100 μg/0,5 ml en jeringa precargada 100 μg/1 ml en frasco monodosis

150 μg/0,3 ml en jeringa precargada

150 µg/1 ml en frasco monodosis

200 µg/0,4 ml en jeringa precargada

200 µg/1 ml en frasco monodosis

300 µg/0,6 ml en jeringa precargada

300 µg/1 ml en frasco monodosis

500 μg/1 ml en frasco monodosis y jeringa precargada

DECOQUINATO

Deccox®

ANTIPROTOZOÁRICO/COCCIDIOSTÁTICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Coccidiostático.
- No aprobado para animales lecheros ni aves ponedoras.
- No efectivo contra coccidios adultos; sin efecto sobre la coccidiosis clínica.

Usos/Indicaciones

El decoquinato está aprobado para su empleo en el ganado para la prevención de la coccidiosis, ya sea en terneros rumiantes o prerrumiantes, bovinos o cabras jóvenes, causada por las especies *E. christenseni* o *E. ninakohlyakimoviae*. Se emplea para la prevención de la coccidiosis en pollos parrilleros causada por *E. tenella*, *E. ne-catrix*, *E. acervulina*, *E. mivati*, *E. maxima* o *E. burnetti*.

Puede ser de utilidad en perros como tratamiento profiláctico para la coccidiosis y la hepatozoonosis recidivantes.

Farmacología/Acciones

El decoquinato es una 4-hidroxi quinolona que posee actividad anticoccidios. Opera sobre el estadio de esporozoíto del ciclo biológico. El esporozoíto, en apariencia, todavía puede penetrar en la célula intestinal del huésped, pero este fármaco impide el desarrollo adicional. El mecanismo de acción es disrumpir el transporte de electrones en el sistema citocromo mitocondrial de los coccidios.

Farmacocinética.

No se encontró información.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El decoquinato no es efectivo para el tratamiento de la coccidiosis clínica y carece de eficacia contra los coccidios adultos. No está aprobado para empleo en animales productores de leche o en aves ponedoras.

Efectos adversos

Sin efectos adversos comunicados cuando se emplea siguiendo las instrucciones.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Sin información específica. El decoquinato posee un amplio margen de seguridad.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio Ninguna.

Posologías

CANINOS:

Para la profilaxis de la coccidiosis:

a) 50 mg/kg, oral, 1 vez por día (Matz, 1995).

Para la hepatozoonosis canina (Hepatozoon americanum): Nota: cuando se usa el decoquinato para esta indicación, obtener el decoquinato en polvo al 6% (55 g/kg). Una conversión aproximada es ¼ de cucharada de té es equivalente a aproximadamente 45 mg de decoquinato y 1 cucharada de té (5 ml) es equivalente a aproximadamente 180 mg de decoquinato.

- a) Durante 14 días: trimetoprima/sulfa a 15 mg/kg, oral, cada 12 horas; clindamicina a 10 mg/kg, oral, cada 8 horas; pirimetamina a 0,25 mg/kg, oral, 1 vez por día).
 - Para prevenir la recaída después del tratamiento con trimetoprima, clindamicina y pirimetamina: decoquinato a 20 mg/kg, oral, cada 12 horas a largo plazo. Se recomienda un tratamiento durante 2 años y realizar biopsia muscular. Si es negativa, se puede suspender el tratamiento. Cuando se utiliza el polvo de decoquinato al 6% (55 g/kg) como aditivo en el alimento (Deccox®), se lo puede administrar a razón de 1 cucharada de té cada 10 kg, 2 veces por día (MacIntire, Vincent-Johnson y col., 2006; MacIntire, 2007).
- b) Trimetoprima/sulfa a 15 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 14 días; clindamicina a 10 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 14 días; pirimetamina a 0,25 mg/kg, oral, una vez por día durante 14 días; luego administrar decoquinato a 10-20 mg/kg, oral, cada 12 horas, durante 24 meses (Blagburn, 2005a).

BOVINOS:

 a) Para la profilaxis de la coccidiosis: usando la premezcla al 6%: 0,5 mg/kg/día en el alimento durante un mínimo de 28 días (Penzhorn y Swan, 1993; Mc-Dougald y Roberson, 1988).

CAPRINOS.

Para la profilaxis de la coccidiosis:

- a) 0,5 mg/kg/día en la ración durante los períodos de exposición (Bretzlaff, 1993).
- b) 0,5-1 mg/kg, oral (de la Concha, 2002).

III LLAMAS:

a) Para la profilaxis de la coccidiosis: usando la premezcla al 6%: 0,5 mg/kg/día en el alimento durante un mínimo de 28 días (Johnson, 1993).

Información al cliente

- El decoquinato debe ser utilizado durante un mínimo de 4 semanas cuando se prescribe para prevenir brotes de coccidiosis.
- Cuando se usa en perros para el tratamiento de la hepatozoonosis, éste puede durar hasta 2 años.
- Mezclar bien en el alimento.

Química/Sinónimos

El decoquinato, un coccidiostático, se presenta como un polvo amorfo fino, color crema a beige, con olor débil. Es insoluble en

El decoquinato también es conocido como HC-1528 o M&B-15497 o Deccox®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El decoquinato se considera incompatible con bases fuertes o materiales oxidantes. Seguir las instrucciones del prospecto; conservar en lugares frescos y secos, de preferencia dentro de envases herméticos.

El Deccox® está rotulado como compatible (y depurado para usar) con bacitracina cinc (con roxarsona o sin ella), clortetraciclina y lincomicina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Decoquinato 6% (55 g/kg). Aditivo para alimento (con harina de maíz, aceite de soja, lecitina y dióxido silicon) en bolsas de 25 kg; Deccox® (Alpharma); (producto de venta libre). Aprobado para empleo en bovinos, ovinos, caprinos (NO administrar en animales productores de leche) y aves (no en ponedoras).

Decoquinato 0,5% (5 mg/kg). Aditivo para alimento en bolsas de 25 kg; Deccox®-L (Alpharma), (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en terneros rumiantes o prerrumiantes y bovinos adultos. NO administrar en vacas productoras de leche para consumo humano.

Decoquinato 0,8% (7,5 g/kg) en bolsas de 2,5 y 25 kg; Deccox®M (Alpharma); (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en terneros rumiantes o prerrumiantes, incluyendo terneras destinadas a faena.

También está disponible un sustituto de leche para terneros que contiene 55 mg de decoquinato por kg. Para la prevención de la coccidiosis en prerrumiantes, terneros y bovinos. Advance®, Calvita® Supreme 20/21 (y 18/21) Medicated with Decoquinate (MS Specialty Nutrition); (productos de venta libre).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DEFEROXAMINA, MESILATO DE

Desferal®, DFO

Consideraciones al recetar

- Agente quelante del hierro, para aplicación parenteral, empleado principalmente para el tratamiento de la intoxicación con hierro o aluminio en perros/gatos; se ha usado como un quelante del ion férrico en paro cardíaco/dilatación-vólvulo gástrico.
- ▶ Contraindicaciones: insuficiencia renal grave, a menos que se realice diálisis.
- D Cautela: gestación.
- Efectos adversos: reacciones alérgicas, neurotoxicidad auditiva, dolor o tumefacción en sitios de inyección, disfunción gastrointestinal.
- Si se administra por vía IV, debe ser por infusión lenta.

Usos/Indicaciones

La deferoxamina se utiliza para el tratamiento de la intoxicación (aguda o crónica) con hierro. Está siendo evaluada como quelante del hierro para el tratamiento adyuvante de la isquemia cardíaca aguda y como quelante en la intoxicación con aluminio. Su eficacia para el tratamiento de la reperfusión ha sido decepcionante.

Farmacología/Acciones

La deferoxamina (DFO) liga los iones férricos (Fe⁺⁺⁺) a sus tres grupos hidroxámicos formando ferrioxamina. Esto forma un compuesto hidrosoluble estable, fácilmente excretado por los riñones. La deferoxamina no parece quelar otros oligoelementos metálicos (excepto aluminio) o electrólitos en cantidades de importancia clínica.

Farmacocinética

La deferoxamina apenas se absorbe a través del tracto gastrointestinal y, por lo general, se administra por vía parenteral. La droga es de amplia distribución corporal. La deferoxamina y la ferrioxamina se excretan principalmente en la orina. La ferrioxamina confiere a la orina un color rojizo, que indica la eliminación del hierro.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La deferoxamina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave, a menos que se realice diálisis para remover la ferrioxamina.

Efectos adversos

Es escasa la experiencia veterinaria con esta droga. Los posibles efectos adversos incluyen reacciones alérgicas, neurotoxicidad auditiva (en particular con el tratamiento en altas dosis y a largo plazo), dolor o tumefacción en sitios de inyección y disfunción gastrointestinal. La inyección IV muy rápida puede inducir taquicardia, convulsiones, hipotensión, urticaria y sibilancias.

La administración oral de la deferoxamina es controvertida. Algunos la han recomendado luego de la ingesta del hierro, pero la DFO en realidad puede aumentar la cantidad de hierro absorbido a través del intestino. En la actualidad, el bicarbonato de sodio en solución al 5%, administrado por vía oral como lavado gástrico, probablemente sea un mejor tratamiento para reducir la absorción enteral del hierro.

Seguridad en reproducción y lactancia

Dado que la deferoxamina ha causado anormalidades esqueléticas en animales en dosis apenas mayores que las recomendadas para la toxicidad del hierro, debería ser empleada durante la gestación sólo cuando sus beneficios superan a los riesgos. En los pacientes humanos, la FDA categoriza a la droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Véase Efectos adversos. La administración durante largo plazo en dosis alta también puede ocasionar hipocalcemia y trombocitopenia.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo deferoxamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- PROCLORPERACINA. Su uso junto con la deferoxamina puede causar un deterioro temporario de la conciencia.
- VITAMINA C. Puede tener una acción sinérgica con la deferoxamina en la extracción del hierro, pero podría conducir a un aumento de la toxicidad tisular de hierro, en especial en el músculo cardíaco; se debe usar con cuidado, sobre todo en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente.

Consideraciones de laboratorio

- La deferoxamina puede interferir (disminución artificial de valores) con los análisis colorimétricos del hierro.
- También puede provocar falsos aumentos de los valores de la capacidad ligadora de hierro total (TIBC).

Posologías

CANINOSY FELINOS:

En perros en riesgo de intoxicación con hierro o que exhiben signos de ella; en gatos, las dosis no han sido establecidas:

- a) Es más efectiva dentro de las primeras 24 horas. La dosis extrapolada es 40 mg/kg IM cada 4-8 horas. Se prefiere la vía IM ya que la administración IV demasiado rápida puede causar hipotensión y edema pulmonar. La eficacia puede ser aumentada por medio de la administración de ácido ascórbico después de que el intestino ha quedado limpio del hierro. El complejo deferoxamina-hierro le da un color rosado salmón a la orina. Continuar el tratamiento quelante hasta que la orina sea clara o los niveles séricos de hierro retornen a valores normales (Wismer, 2004).
- b) Iniciar tan pronto como sea posible o al menos dentro de las 12 horas de la ingestión; administrar como infusión a ritmo constante (15 mg/kg/hora). Una infusión más rápida puede desencadenar arritmias o agravar la hipotensión. Si la infusión a velocidad constante no es factible o no se puede supervisar al paciente durante la misma, administrar 40 mg/kg, IM, cada 4-8 horas, dependiendo del cuadro clínico. Continuar la terapia hasta que la concentración sérica de hierro sea menor a 300 µl/dl o disminuya por debajo de la

TIBC, la cual siempre es inferior. La terapia quelante puede ser necesaria durante 2-3 días. Después de la recuperación, supervisar por signos de obstrucción gastrointestinal, los que pueden desarrollarse a las 4-6 semanas posingesta (Greentree y Hall, 1995).

 c) 10 mg/kg IM o IV cada 8 horas durante 24 horas (Firth, 2000).

Experimentalmente, como quelante del ion férrico durante el tratamiento del paro cardíaco:

- a) 5-15 mg/kg, IV, IM o SC (Muir, 1994).
- b) 10 mg/kg, IV, IM, cada 2 horas, 2 veces; luego seguir 3 veces por día durante 24 horas (Hackett y Van pelt, 1995).

Controles

Para la sobrecarga de hierro:

- Eficacia (para supervisar se recomienda determinar la concentración sérica de ferritina y hierro, y TIBC).
- Efectos adversos (véase antes); asimismo, con sobrecarga de hierro crónica: examen ocular (la toxicidad del hierro y posterior remoción pueden afectar la visión de un modo adverso).

Química/Sinónimos

El mesilato de deferoxamina, un agente quelante del hierro, se presenta como un polvo blanco a blanquecino, libremente soluble en alcohol o agua.

El mesilato de deferoxamina también puede ser conocido como: desferoxamina mesilato, DFO, Ba-33112, Ba-29837, deferoxamini mesilas, desferrioxamina mesilato, desferrioxamina metanesulfonato, NSC-527604, *Desferal*® o *Desferin*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar a temperatura ambiente. Después de la reconstitución aséptica (2-5 ml para un frasco de 500 mg; 8-20 ml para un frasco de 2 g) con agua estéril para inyección, la solución se puede conservar durante un lapso de hasta 24 horas a temperatura ambiente y protegida de la luz. Se recomienda no mezclar este agente con otras drogas; no emplear la solución si está turbia. Cuando se administra como infusión IV se recomienda la dilución en solución salina normal, solución lactada de Ringer o en dextrosa al 5%.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Deferoxamina, mesilato de (polvo para inyección liofilizado): frascos con 500 mg y 2 g; *Desferal*® (Novartis); Deferoxamine Mesylate (Hospira); (Rx).

DERACOXIB

Deramaxx®

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- Agente antiinflamatorio no esteroide (AINE) de la clase coxib, aprobado para su empleo en perros para el tratamiento del dolor posquirúrgico (dosis alta, máximo de 7 días) y para el manejo del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis (dosis inferior, dosificación progresiva).
- Puede ser una alternativa útil al piroxicam en el tratamiento adyuvante del carcinoma de células transicionales de la vejiga.
- En dosis inferiores, parece causar inhibición predominante de la COX-2.
- El perfil de efectos adversos todavía está siendo establecido, pero son posibles los efectos gastrointestinales y renales.

Usos/Indicaciones

El deracoxib está indicado para el tratamiento del dolor posquirúrgico (dosis más alta, máximo de 7 días) y para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis (dosis inferior dosificación progresiva) en perros.

Similar al piroxicam, el deracoxib es de interés como tratamiento adyuvante para el carcinoma de células transicionales de la vejiga; se están llevando a cabo investigaciones al respecto.

Farmacología/Acción

El deracoxib es un agente antiinflamatorio no esteroide (AINE) de la clase coxib. Se piensa que inhibe con predominancia a la ciclooxigenasa-2 (COX-2), respetando a la COX-1 en dosis terapéuticas. En teoría, esto inhibiría la producción de prostaglandinas que contribuyen al dolor y la inflamación (COX-2) sin afectar a las que mantienen las funciones gastrointestinal y renal normales (COX-1). Sin embargo, los estudios de inhibición de COX-1 y COX-2 son realizados in vitro y no necesariamente tienen correlación perfecta con los efectos clínicos observados en pacientes reales.

Farmacocinética

Después de la administración oral en perros, la biodisponibilidad es mayor al 90%; el tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima es de aproximadamente 2 horas. La presencia de alimento en el intestino puede aumentar la biodisponibilidad. En los perros tiene un volumen de distribución aparente de 1,5 L/kg y se une a las proteínas plasmáticas al menos en un 90%. El deracoxib se metaboliza en el hígado a 4 metabolitos primarios. Éstos y la droga sin modificar se eliminan sobre todo con la materia fecal. Cierta excreción de metabolitos ocurre por mecanismos renales. La vida media de eliminación terminal en el perro depende de la dosificación. En dosis de hasta unos 8 mg/kg, la vida media es de casi 3 horas (depuración ≈ 5 ml/minuto/kg). La vida media de una dosis de 20 mg/kg es de aproximadamente 19 horas (depuración ≈ 1,7 ml/minuto/kg). Con dosis más altas puede haber un efecto de acúmulo de la droga, lo que aumenta los efectos tóxicos porque se incrementa la inhibición de COX-1.

En los gatos, después de la administración de 1 mg por vía oral

de deracoxib se alcanza una concentración máxima (0,28 µg/ml) en unas 3,6 horas posteriores a la administración. La vida media de eliminación es de unas 8 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El deracoxib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga. Debe ser administrado con cuidado en pacientes con enfermedad ulcerativa gastrointestinal, disfunción renal o hepática, en aquellos con estados hipoproteinémicos o con predisposición a la hipercoagulabilidad.

Efectos adversos

En la mayoría de los perros tratados, el deracoxib parece tener buena tolerancia, de manera particular cuando se lo dosifica según prospecto y sin la administración concurrente de otros AINE o glucocorticoides. Sin embargo, tal como otros AINE utilizados en perros, se comunicaron muchos efectos adversos relacionados con el deracoxib que incluyen: gastrointestinales (vómito, anorexia/pérdida de peso, diarrea, melena, hematemesis, hematoquecia, ulceración/perforación gastrointestinal); urinarios (azotemia, poliuria y polidipsia, infección urinaria, hematuria, incontinencia, insuficiencia renal); hematológicos (anemia, trombocitopenia); hepáticos (hiperactividad enzimática hepática, cambios en las proteínas totales, etc.); neurológicos (letargo/debilidad, convulsiones, etc.); cardiorrespiratorios (taquipnea, bradicardia, tos); tegumentarios/inmunológicos (fiebre, edema facial/hocico, urticaria, dermatitis). Cada tanto, estos efectos se asocian con la muerte del paciente. A medida que aumente la experiencia clínica con esta droga, se deberían clarificar la frecuencia relativa de estos efectos y el riesgo potencial de su presentación en un paciente determinado.

Seguridad en reproducción y lactancia

No hay información sobre la seguridad de la droga en la gestación o en cachorros lactantes. Emplear con prudencia en tales circunstancias.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poca la información disponible en referencia a la toxicidad aguda de esta droga. Un estudio de 14 días en perros no demostró efectos adversos clínicamente observables en dosis de 10 mg/kg. Aquellos que recibieron 25, 50 o 100 mg/kg/día durante 10-11 días sobrevivieron, pero exhibieron vómitos y melena; en estos ejemplares no se comprobaron lesiones hepáticas o renales.

Hubo 211 exposiciones al deracoxib comunicadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC; www.apcc.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 204 eran perros, de los cuales 19 mostraron signos clínicos y los restantes 7 casos eran gatos, de los cuales 2 mostraron signos clínicos. Los hallazgos clínicos comunes (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron vómitos, anorexia, diarrea, letargo y anemia. Los hallazgos comunes en los gatos incluyeron vómitos.

Dado que en el perro la eliminación no es lineal, con una dosis de 10 mg/kg o mayor, los animales que ingieren dosis por encima de esta cantidad deberían ser supervisados por la presentación de erosión o ulceración gastrointestinal, y tratados en forma sintomática por vómito y sangrado digestivo. En los perros que ingieren dosis mayores de 100 mg/kg, se deben considerar las técnicas de evacuación intestinal, si el deracoxib ingerido puede ser removido con seguridad antes que ocurra la absorción sustancial. Si bien el fabricante destaca que la droga tuvo buena tolerancia clínica en dosis de hasta 10 mg/kg/día durante 26 semanas, se observaron aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y la degeneración/regeneración tubular focal (dependientes de las dosis), en posologías de 6 mg/kg/día o mayores.

Este medicamento es un AINE. Como cualquier otro fármaco de este grupo, la sobredosificación puede conducir a efectos gastrointestinales y renales. La descontaminación con eméticos y/o carbón activado es lo apropiado. Para dosis en las que se espera la presentación de efectos gastrointestinales, se requiere del uso de protectores del tracto gastrointestinal. Si también se esperan efectos renales, se requiere una diuresis forzada por líquidos.

Interacciones medicamentosas

No se registraron interacciones medicamentosas específicas, pero el fabricante advierte que se debe evitar el uso junto a otros **AINE** o glucocorticoides, o supervisar de cerca al paciente. Si un AINE es cambiado por otro o sustituido por corticosteroides, se recomienda observar un período de "lavado" para reducir la probabilidad de efectos adversos. Asimismo, es posible que el deracoxib aumente la disfunción renal si se emplea con otros medicamentos que pueden causar o contribuir con aquélla (por ej., diuréticos, aminoglucósidos), pero no se estableció la importancia clínica de esta potencial interacción.

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo AINE de la clase coxib, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA (por ej., enalapril, benacepril). Algunos AINE puede reducir el efecto sobre la presión sanguínea.
- ASPIRINA. Puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, sangrado, vómitos, diarrea).
- CORTICOSTEROIDES (por ej., prednisona). Puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, sangrado, vómitos, diarrea).
- DIGOXINA. Los AINE pueden aumentar los niveles séricos.
- FLUCONAZOL. Su administración ha incrementado los niveles plasmáticos del celecoxib en las personas y podría también afectar los niveles de firocoxib en los perros.
- FUROSEMIDA. Los AINE pueden reducir los efectos saluréticos y diuréticos.
- METOTREXATO. Se ha observado una grave toxicidad cuando los AINE han sido administrados en forma concurrente con el metotrexato; su uso conjunto debe ser llevado a cabo con mucho cuidado.
- DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., furosemida, aminoglucósidos, anfotericina B, etc.). Pueden favorecer el riesgo de desarrollo de nefrotoxicidad.
- OTROS AINE. Pueden aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, sangrado, vómitos, diarrea).

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones de laboratorio específicas para el deracoxib. Esta droga no parece afectar las pruebas de función tiroidea en el perro.

Posologías

■ CANINOS:

a) Para el control del dolor y la inflamación asociados con osteoartritis: 1-2 mg/kg, oral, 1 vez por día, según se requiera.
 Para el tratamiento del dolor posquirúrgico: 3-4 mg/kg, oral, 1 vez por día, según se requiera; no superar los 7 días de terapia con esta dosis (prospecto del producto; *Deramaxx*®).

Controles

Hemograma completo y química sérica (incluyendo NUS/creatinina sérica y valoración funcional del hígado): datos basales y controles periódicos.

- Antecedentes y examen físico.
- Eficacia de la terapia.
- Vigilancia de efectos adversos por parte del propietario.

Información al cliente

Nota: el fabricante provee información al cliente en un prospecto en el que recomienda administrarlo siguiendo la prescripción para este medicamento.

- Dado que el sabor de las tabletas masticables puede resultar atractivo para el perro, el producto debe ser guardado fuera del alcance de animales y niños.
- El propietario debe informar de inmediato al veterinario si se produce alguno de los siguientes efectos adversos: diarrea/deposición o vómito sanguinolento, o reacciones alérgicas (tumefacción facial, urticaria, piel eritematosa y prurítica).
- El propietario debe comunicar al profesional si alguno de los siguientes efectos adversos persiste o se agrava: pérdida de apetito, vómitos, cambio en los movimientos intestinales (por ej., color de materia fecal), modificación del comportamiento, reducción en el consumo de agua o micción.
- El fabricante recomienda que si bien la droga se puede administrar con el estómago vacío, es preferible hacerlo con la comida; el agua debe estar disponible en todo momento para evitar la deshidratación.
- Otras drogas para el dolor o la inflamación no deberían emplearse junto con esta medicación sin consultar antes al veterinario.
- No aumentar ni modificar la dosis de este medicamento sin la aprobación del profesional.

Química/Sinónimos

El deracoxib es un pirazol con sustitución diaril, químicamente relacionado con otros AINE de la clase coxib, como el celecoxib. Su peso molecular es de 397,38.

El nombre químico del deracoxib es 4-[3-(difluorometil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-yl] bencenesulfonamida.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas masticables para perros disponibles en el comercio deben ser almacenadas a temperatura ambiente entre 15-30 °C (59-86 °F).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Deracoxib (tabletas masticables ranuradas): 25, 75 y 100 mg en frascos con 7, 30 y 90 tabletas; *Deramaxx*® (Novartis) (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Dermcaps® - véase Ácidos grasos

DES - véase Dietilestilbestrol

DESLORELINA, ACETATO DE

Ovuplant®

AGENTE HORMONAL

Consideraciones al recetar

- Análogo sintético de la GnRH para inducir ovulación en yeguas en estro.
- ▶ No tiene contraindicaciones.
- ▶ Efectos adversos: puede producir algo de tumefacción y dolor locales; el período interovulatorio puede prolongarse si el implante no es removido.
- La disponibilidad puede ser un factor a considerar.

Usos/Indicaciones

La deslorelina está aprobada para inducir la ovulación en yeguas en estro. También existe el interés para desarrollar dosis y formas posológicas como contraceptivo reversible a largo plazo en una variedad de especies animales, como tratamiento a largo plazo para enfermedades prostáticas en perros y para la incontinencia de las perras ovariectomizadas. En el momento de escribir esta monografía, la deslorelina no está disponible en los EE.UU., pero se comercializa en Canadá.

En las personas, la deslorelina fue investigada para el tratamiento de niños con pubertad precoz, y adultos con carcinoma prostático, dismenorrea, fibroides y endometriosis.

Farmacología/Acciones

La deslorelina incrementa los niveles de la hormona luteinizante (LH) endógena, con lo cual induce ovulación. Cuando los folículos en desarrollo tienen un diámetro mayor a 30 mm, la deslorelina induce ovulación en aproximadamente el 85% de las yeguas dentro de las 48 horas de la administración.

Farmacocinética

En los caballos luego de la implantación de un comprimido de 2,1 mg, las concentraciones de LH y FSH alcanzan el máximo a las 12 horas, y retornan a los niveles pretratamiento aproximadamente a los 3-4 días. La administración oral de 100 µg/kg en Beagles demostró no incrementar la LH ni la FSH.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Empleada según indicación, el fabricante no describe contraindicaciones.

Efectos adversos

Pueden ocurrir tumefacción local menor, sensibilidad al tacto y elevación de la temperatura cutánea en el sitio de inyección. Estos efectos deberían involucionar dentro de los 5 días de la implantación.

Cierta evidencia asegura que los implantes de deslorelina pueden suprimir la secreción de FSH hipofisaria y reducir el desarrollo folicular en el diestro posterior, fomentando un período interovulatorio prolongado. Algunos clínicos (véase la recomendación posológica de McCue 2003, más adelante) aconsejaron extraer el implante para evitar esta posibilidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se observaron anormalidades en la viabilidad o el comportamiento de los potrillos nacidos de yeguas tratadas con deslorelina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis es poco probable. Si ocurre la administración inadvertida de un implante adicional, se lo deberá extraer dentro de las 96 horas de haber sido colocado.

Interacciones medicamentosas

No se describieron interacciones específicas.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna conocida.

Posologías

EQUINOS:

Para la inducción de la ovulación:

- a) Si el folículo tiene más de 30 mm de diámetro (determinado mediante tacto rectal o ecografía), y el apareamiento tendría lugar dentro de las 48 horas, se coloca un implante SC en el cuello. El sitio del implante debería estar a mitad de camino entre la cabeza y el hombro, sobre la masa muscular cervical y alejado de los nervios y vasos subcutáneos. La zona se desinfecta en su totalidad. Se inserta SC todo el largo de la aguja y se hunde completamente el émbolo del implantador. Se retira la aguja con lentitud mientras se presiona la piel en el sitio de inyección. Se examina el implantador para tener seguridad de que el implante fue colocado. No reutilizar el implantador. El implante se absorberá con el tiempo (prospecto del producto; Ovuplant®).
- b) Similar al anterior, pero como el intervalo interovulatorio puede ser prolongado si el implante se deja en la yegua, extraer después de aproximadamente 48 horas.

Método alternativo de colocación/remoción: sujetar la yegua, lavar la vulva con agua y jabón, y secar. Se infunde 1ml de lidocaína dentro del borde de la vulva. El implante se inserta por debajo del epitelio en el área bloqueada. Cuando la lidocaína se absorbe, se puede palpar el implante. Después de la ovulación, el implante puede ser "exprimido" con suavidad a través de la abertura original, creada por el dispositivo de implantación. No se requiere tratamiento en el sitio después de remover el implante (McCue, 2003a).

Controles

■ Ninguno requerido.

Química/Sinónimos

El acetato de deslorelina es un análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, gonadorelina). Es un nonapéptido con modificaciones químicas en la composición de aminoácidos en las posiciones 6 y 9/10.

Almacenamiento/Estabilidad

Los implantes de deslorelina se deben conservar bajo refrigeración (2-8°C, 36-46 °F).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en los EE.UU.

En Canadá: Deslorelina, implante cilíndrico de 2,1 mg con implantador; 5 por caja, *Ovuplant*® (Wyeth). Aprobado para la inducción de la ovulación en yeguas. No administrar en caballos destinados al consumo humano.

La FDA puede permitir la importación legal de este medicamento

para el uso autorizado en animales; para más información, veáse Instrucciones para la Importación Legal de Drogas para su Uso Autorizado en los EE.UU. que se incluye en el Apéndice.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DESMOPRESINA, ACETATO DE

Stimate®, DDAVP®

AGENTE HORMONAL

Consideraciones al recetar

- Análogo sintético de la vasopresina empleado para tratar la diabetes insípida y la enfermedad de von Willebrand (utilidad restringida).
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad, enfermedad de von Willebrand tipo IIB o tipo plaquetaria (seudo) (¿Braco de pelo corto?).
- Usar con cuidado en pacientes susceptibles a trombosis.
- Efectos adversos: irritación ocular luego de la administración conjuntival. Posible hipersensibilidad.
- ▶ Las sobredosis pueden inducir retención hídrical hiponatremia.

Usos/Indicaciones

La desmopresina demostró ser de utilidad en el tratamiento de la diabetes insípida central en pequeños animales. Puede ser de provecho para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand, pero su corta duración de acción (2-4 horas) en esta condición, el desarrollo de resistencia y el costo limitan su utilidad. Puede ser útil en el perioperatorio para reducir el compromiso de los linfonódulos y la enfermedad metastásica en el cáncer mamario canino.

Farmacología/Acciones

La desmopresina guarda relaciones estructurales con la arginina vasopresina, pero posee mayor actividad antidiurética y menos efectos vasopresores sobre una base de peso. La desmopresina incrementa la reabsorción de agua a través de los túbulos colectores renales, aumentando así la osmolalidad urinaria y disminuyendo la producción neta de orina. Las dosis terapéuticas no afectan en forma directa la excreción urinaria de sodio o potasio.

La desmopresina también ocasiona un incremento, dependiente de la dosis, de la concentración plasmática del factor VIII y el plasminógeno. Además, causa aumentos más pequeños del antígeno relacionado con el factor VIII y la actividad del cofactor ristocetina.

Farmacocinética

Como la desmopresina es destruida en el tracto gastrointestinal, se debe administrar por vía parenteral o tópica. Las tabletas orales se han empleado en perros que no toleraban la vía oftálmica, pero la biodisponibilidad resultante ha sido muy baja. En las personas, es habitual la administración intranasal, mientras que en medicina veterinaria se prefiere la vía tópica por conjuntiva. El comienzo de la acción antidiurética en los perros suele ocurrir dentro de la hora de la administración, es máxima a las 2-8 horas y puede persistir hasta 24 horas. Las características de la distribución no están bien descritas, pero ingresa en la leche. El des-

tino metabólico tampoco se conoce del todo. La vida media terminal en las personas, después de la administración IV es 0,4-4 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La desmopresina está contraindicada en pacientes hipersensibles a ella. No debería emplearse para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand tipo IIB o plaquetaria (seudo), porque puede producir agregación plaquetaria y trombocitopenia. Los Bracos parecen padecer esta clase de enfermedad de von Willebrand. La desmopresina debería ser administrada con prudencia en pacientes susceptibles a los fenómenos trombóticos.

Las repetidas administraciones de desmopresina para estimular al factor von Willebrand, producirán taquifilaxis de extensión variable que aumenta la falta de eficacia dentro de las 24 horas.

Efectos adversos

Los efectos colaterales en los pequeños animales parecen ocurrir con poca frecuencia. En ocasiones, puede haber irritación ocular luego de la administración conjuntival. Las reacciones de hipersensibilidad son posibles. Las personas que utilizan la droga se han quejado de un aumento en la frecuencia de cefaleas.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se estableció el empleo seguro durante la gestación; sin embargo, cantidades de hasta 125 veces la dosis antidiurética humana promedio se administraron en ratas y conejos sin la comprobación de riesgo fetal. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.). Es probable que la administración de desmopresina sea segura durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se efectuó la administración oral de 0,2 mg/kg a perros durante 6 meses, sin registrarse toxicidad significativa relacionada con la droga. Las dosis que son demasiado elevadas pueden conducir a la retención hídrica e hiponatremia. La reducción de la dosis y la restricción de líquidos pueden ser empleadas como tratamiento. Se debe realizar una supervisión adecuada.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo desmopresina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ CLORPROPAMIDA, FLUDROCORTISONA, UREA. Pueden aumentar los efectos antidiuréticos de la desmopresina.

Consideraciones de laboratorio

Véase Controles.

Posologías

Nota: cuando las dosis que se enuncian a continuación se usan en "gotas" de solución nasal, se hace referencia a un producto de 0,1 mg/ml y NO de 1,5 mg/ml (Stimate®). No confundir estos dos productos.

CANINOS.

- a) Una gota colocada 2 veces por día en el saco conjuntival controla en grado suficiente la poliuria en la mayoría de los perros con diabetes insípida central. Si se usa una gota 3 veces por día la producción de orina suele retornar a lo normal (Rijnberk, 2005).
- b) Para el tratamiento de la diabetes insípida central: 1-4 gotas de solución intranasal en el saco conjuntival, 1 a 2 veces por día; puede utilizarse la solución intranasal por vía parenteral, a la dosis de 2-5 µg SC, 1 a 2 veces por día (Nichols, 2000).
- c) Para tratar la diabetes insípida central completa y parcial: 1-4 gotas, de solución intranasal en el saco conjuntival, 1 o 2 veces por día (Behrend, 2003b).
- d) 1-2 gotas en saco conjuntival o 0,01-0,05 ml SC, 1 o 2 veces por día (Bruyette, 2002b).
- e) Como ensayo en lugar de la prueba de privación del agua: media a una tableta de DDAVP (0,1 o 0,2 mg) cada 8 horas oral, o 1-4 gotas de aerosol nasal colocadas con gotero en el saco conjuntival cada 12 horas, durante 5-7 días. Si hay una diabetes insípida central, se debería notar disminución de la poliuria y polidipsia hacia el final del período de tratamiento. El aumento de la densidad urinaria en 50% o más, con respecto a los valores previos al tratamiento, también sostiene el diagnóstico de diabetes insípida central (Nelson, 2002b).

Para tratamiento de la enfermedad de von Willebrand:

- a) 1 μg/kg SC brinda una duración de acción de 3-4 horas; las dosis repetidas dentro de las 24 horas no prolongan el tiempo de respuesta (Brooks, 1994).
- b) Puede ser de particular utilidad para prevenir o controlar sangrados en asociación con procedimientos quirúrgicos. El producto intranasal se administra por vía SC a una dosis de 1-4 µg/kg. El comienzo de actividad ocurre a los 30 minutos y la duración del efecto es, aproximadamente, 2 horas (Carr y Panciera, 2000).
- c) Para la profilaxis prequirúrgica: 1 μg/kg, SC, 30 minutos antes de la cirugía. Se requiere supervisión cercana para determinar el alcance y la duración de la respuesta. Debería contarse con disponibilidad de una transfusión. La desmopresina no es efectiva para tratar o prevenir los tipos 2 o 3 graves de la enfermedad de von Willebrand (Brooks, 2003).

FELINOS:

- a) Para diferenciar entre diabetes insípida central y nefrogénica: 1 gota en el saco conjuntival, 2 veces al día durante 2-3 días: una reducción marcada de la ingesta de agua o un incremento del 50% o mayor de la concentración urinaria brinda una firme evidencia del déficit en la producción de hormona antidiurética. Para el tratamiento de la diabetes insípida central: 1-2 gotas en saco conjuntival, 1 o 2 veces al día; la duración de la actividad es 8-24 horas (Bruyette, 1991).
- f) Para el tratamiento de la diabetes insípida (central): 1-4 gotas de la solución intranasal en el saco conjuntival, 1 o 2 veces al día; puede utilizarse solución intranasal por vía parenteral a una dosis de 2-5 µg SC, 1 o 2 veces al día (Nichols, 2000).

EQUINOS:

a) Para el diagnóstico de diabetes insípida: 20 µg IV (Barnes, Schott II y col., 2002).

Controles

Para la diabetes insípida central:

- Electrólitos séricos.
- Osmolalidad urinaria y/o volumen de orina.

Para enfermedad de von Willebrand:

■ Tiempos de sangría.

Información al cliente

- Mantener las soluciones refrigeradas siempre que sea factible.
- Instruir al propietario sobre la importancia de cumplir con la administración de la droga. Ella es un tratamiento, no la cura de la enfermedad.
- Los propietarios deben conocer el costo asociado con el uso a largo plazo de este medicamento.

Química/Sinónimos

Polipéptido sintético relacionado con la arginina vasopresina (hormona antidiurética), el acetato de desmopresina se presenta como un polvo blanco esponjoso con sabor amargo. La solución nasal disponible en el comercio tiene el agregado de ácido clorhídrico y el pH es, aproximadamente, 4. Esta preparación también contiene clorobutanol 0,5% como conservante.

La desmopresina también se conoce como: 1-Deamino-8-D-Arginina Vasopresina, DDAVP®, Concentraid®, D-Void®, Defirin®, Desmogalen®, Desmospray®, Desmotabs®, Emosint®, Minirin®, Minirin/DDAVP®, Minrin®, Minurin®, Nocutil®, Octim®, Octostim®, Presinex® o Stimate®.

Almacenamiento/Estabilidad

La solución nasal se debe conservar en el refrigerador (2-8°C). Tiene una fecha de vencimiento de 1 año después de la fabricación. Si bien la solución nasal debe mantenerse en el refrigerador, en el envase sin abrir es estable a temperatura ambiente durante 3 semanas. El producto para inyección se debe conservar bajo refrigeración (4 °C); no congelar.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Desmopresina, acetato de (solución nasal): 0,1 mg/ml (10 µg por cada emisión) en atomizadores nasales de 5 ml; Desmopressin Acetate (Bausch & Lomb); (Rx); 0,1 mg/ml (0,1 mg equivale aproximadamente a 400 UI de arginina vasopresina) en atomizador nasal: 7,5 mg ClNa/ml en envases de 5 ml (con 1,7 mg de ácido cítrico monohidrato, 3 mg de fosfato disódico dihidrato, 0,2 mg de solución de cloruro de benzalconio, al 50% por cada ml); y sistema de tubo rinal: 9 mg ClNa/ml (con 5 mg de clorbutanol/ml) en frascos de 2,5 ml; DDAVP® (Aventis); (Rx).

Desmopresina, acetato de (atomizador nasal): 1,5 mg/ml (150 μg por atomización) en 9 mg ClNa/ml (con 5 mg de clorbutanol/ml) en frascos con 2,5 ml; *Stimate*® (ZLB Behring); (Rx); 0,1 mg/ml (10 μg/atomización) en frascos de 5 ml (con 5 mg de clorbutanol, 9 mg de cloruro de sodio y ácido clorhídrico por cada ml); *Minirin*® (Ferring); (Rx).

Desmopresina, acetato de (inyección): 4 μg/ml en ampollas mondosis de 1 ml (con 9 mg de ClNa/ml) y frasco multidosis de 10 ml; *DDAVP*® (Aventis); (Rx); genérico; (Rx).

Desmopresina, acetato de (tabletas): 0,1 y 0,2 mg; DDAVP® (Aventis); Desmopressin Acetate (Teva); (Rx).

DESOXICORTICOSTERONA, PIVALATO DE DOCP

Percorten-V®

MINERALOCORTICOIDE

Consideraciones al recetar

- Mineralocorticoide para uso parenteral, utilizado para tratar la enfermedad de Addison en caninos/felinos.
- Contraindicaciones relativas: insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal grave o edema. Cautela: gestación.
- Los pacientes con enfermedad de Addison deben recibir suplementación con glucocorticoides en períodos de estrés/enfermedad.
- Puede ocasionar irritación en el sitio de inyección.
- Ajustar la dosis basándose en los parámetros de control.

Usos/Indicaciones

La desoxicorticosterona se indica para el tratamiento parenteral de la insuficiencia adrenocortical en los perros. También se usa de manera extrarrótulo en gatos.

Farmacología/Acciones

La desoxicorticosterona es un mineralocorticoide de acción prolongada. El sitio de acción de los mineralocorticoides es el túbulo renal distal, donde incrementan la absorción del sodio. Los mineralocorticoides también acrecientan la excreción de iones de potasio e hidrógeno. Para ser efectivos, los mineralocorticoides requieren un riñón funcional.

Farmacocinética

La información disponible es escasa. Se inyecta por vía IM (o SC) como depósito microcristalino de disolución lenta que pasa a la circulación. En los perros, la desoxicorticosterona tiene, por lo general, una duración de acción de 21-30 días después de la inyección.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La droga está contraindicada en perros afectados por insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal grave o edema.

Debido a que algunos animales pueden ser más (o menos) sensibles a los efectos de la droga, la dosificación "según libro" sin controles regulares es inapropiada. Algunos animales pueden requerir suplementación adicional con un glucocorticoide, sobre una base de dosificación progresiva, lo cual puede causar polidipsia, poliuria o polifagia si las dosis son muy altas. Todos los animales con hipoadrenocorticismo deben recibir glucocorticoides adicionales (2-10 veces el valor basal) durante períodos de estrés o enfermedad aguda.

No administrar desoxicorticosterona IV; puede producir colapso agudo y shock. Si se administra por vía IV, tratar inmediatamente el shock por medio de la administración IV de líquidos y glucocorticoides.

Efectos adversos

En ocasiones, puede haber irritación en el sitio de inyección. Los efectos adversos de la desoxicorticosterona son, en general, el resultado de dosis excesivas (véase Sobredosificación).

Seguridad en reproducción y lactancia

El fabricante destaca que la droga no debe ser utilizada en perras preñadas porque no se estableció el empleo seguro durante la gestación; emplear en animales gestantes cuando los posibles beneficios superan a los riesgos.

La desoxicorticosterona debería ser segura para la progenie cuando se administra en hembras lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede ocasionar poliuria, polidipsia, hipernatremia, hipertensión, edema e hipopotasemia. El agrandamiento cardíaco es posible con las sobredosis prolongadas. El aumento de peso excesivo puede indicar acúmulo de líquido secundario a la retención sódica. Los electrólitos deben ser supervisados en forma agresiva, y el potasio puede necesitar ser suplementado. El tratamiento debe ser suspendido hasta que se resuelvan los signos asociados con la sobredosis, y luego se reinicia con el fármaco a una dosis inferior.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo desoxicorticosterona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Los pacientes pueden desarrollar hipopotasemia si se administran mineralocorticoides en forma concurrente con la anfotericina B.
- ASPIRINA. La desoxicorticosterona puede reducir los niveles de salicilato.
- DIGOXINA. Debido a que la desoxicorticosterona puede causar hipopotasemia, se debe usar con cuidado y se deben reforzar los controles cuando se emplea en pacientes que están recibiendo glucósidos digitálicos.
- INSULINA. La desoxicorticosterona podría aumentar los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (por ej., furosemida, tiacidas). Los pacientes pueden desarrollar hipopotasemia si los mineralocorticoides se administran en forma concurrente con diuréticos perdedores de potasio; como los diuréticos pueden causar pérdida de sodio, pueden contrarrestar los efectos de la desoxicorticosterona.

Posologías

CANINOS:

Nota: las dosis requeridas son variables y deben ser individualizadas para cada paciente.

Para hipoadrenocorticismo:

- a) 2,2 mg/kg IM cada 25 días (información en el prospecto; Percorten-V®).
- b) Inicialmente, inyectar 2,2 mg/kg IM o SC cada 25 días. Revaluar a los 12 y 25 días después de la inyección inicial. Si la hiponatremia y/o la hiperpotasemia se evidencian a los 12 días, incrementar la dosis en un 10%. Si se identifican a los 25 días (pero no a los 12 días), acortar el intervalo de dosis en 2 días (Reusch, 2000).
- c) 1,5-2,2 mg/kg, IM, cada 20-30 días (Lorenz y Melendez, 2002c).

d) En un primer momento, 2,2 mg/kg IM cada 25 días. Si los electrólitos permanecen dentro del rango normal a los 30 días, reducir la dosis en un 10% un mes. En nuestra clínica, usamos una dosis de desoxicorticosterona de 1 mg/kg cada 30 días con un buen control del hipoadrenocorticismo (Scott-Moncrieff, 2006a).

FELINOS:

Para el tratamiento de mantenimiento en casos de hipoadrenocorticismo:

- a) 2,2 mg/kg IM cada 25 días más prednisolona (0,25-1 mg/gato, oral, 2 veces al día; si la dosis diaria oral no es factible, se puede administrar 10 mg de acetato de metilprednisolona 1 vez por mes por vía IM) (Reusch, 2000).
- b) 10-12,5 mg (dosis total) IM/mes. Ajustar la posología en función del perfil electrolítico medido cada 1-2 semanas durante el período de mantenimiento inicial. Los valores normales de electrólitos a las 2 semanas de la inyección, sugieren una dosis adecuada, pero no brindan información sobre la duración de la acción. La prednisona (1,25 mg/día, oral) o el acetato de metilprednisolona (10 mg/mes, IM) proporcionan suplementación glucocorticoidea a largo plazo (Bruyette, 2002c).

Controles

- Electrólitos séricos, NUS, creatinina; inicialmente cada 1-2 semanas; una vez estabilizado, cada 3-4 meses.
- Peso (su aumento se vincula a edema).

Información al cliente

- Los propietarios deben familiarizarse con los síntomas asociados con el hipoadrenocorticismo (por ej., debilidad, depresión, anorexia, vómito, diarrea, etc.) y la sobredosis de desoxicorticosterona (por ej., edema), y comunicarse de inmediato con el veterinario en caso de observarlos.
- Si el propietario inyecta la droga en el hogar, instruirlo en la técnica adecuada para la administración IM. El frasco debe ser sacudido en forma vigorosa para suspender los macrocristales.

Química/Sinónimos

El pivalato de desoxicorticosterona (DOCP), un mineralocorticoide, se presenta como un polvo cristalino, blanco a blanco-crema. que es inodoro y estable en el aire. Es prácticamente insoluble en agua y poco soluble en alcohol y aceites vegetales. El producto inyectable es una suspensión acuosa blanca con pH entre 5 y 8,5.

La desoxicorticosterona también puede ser conocida como: pivalato de deoxicorticosterona, trimetilacetato de deoxicorticosterona, pivalato de deoxicortona, trimetilacetato de desoxicorticosterona, Cortiron® o Percorten-V®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Conservar la suspensión inyectable a temperatura ambiente y protegerla de la luz o congelación. No mezclar con otros agentes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Desoxicorticosterona, pivalato de (suspensión inyectable): 25 mg/ml en frascos de 4 ml; Percorten-V® (Novartis); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DETOMIDINA, CLORHIDRATO DE

Dormosedan®

Consideraciones al recetar

- ▶ Analgésico sedante alfa, utilizado principalmente en equinos.
- ▶ Contraindicaciones: bloqueo cardíaco, enfermedad respiratoria, coronaria o cerebrovascular grave, insuficiencia renal crónica.
- Cautela: caballos con shock (declarado o inminente) endotóxico o traumático, enfermedad hepática o renal avanzada; estrés debido a temperaturas extremas, fatiga o grandes alturas; pacientes tratados por impactaciones intestinales; bajo sospecha de cólico (porque puede enmascarar el dolor abdominal o los cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria).
- ▶ Puede haber respuesta a los estímulos externos (por ej., patada), incluso después de la sedación plena; emplear con cautela; los opioides pueden amortiguarlo.
- ▶ Efectos adversos: incremento inicial de la presión sanguínea, luego bradicardia/bloqueo cardíaco, piloerección.

Usos/Indicaciones

En la actualidad, la detomidina sólo está aprobada para empleo como analgésico sedante en equinos, pero también se la utiliza clínicamente en otras especies.

Farmacología/Acciones

La detomidina, al igual que la xilacina, es un agonista alfa,-adrenérgico que produce efectos sedantes y analgésicos dependientes de las dosis, pero también tiene efectos cardiorrespiratorios. Para mayor información consúltese la monografía sobre xilacina o la sección sobre Efectos adversos. La detomidina tiene una potencia equivalente a 50-100 veces la de la xilacina.

Farmacocinética

La detomidina se absorbe bien después de la administración oral, pero en la actualidad se la emplea sólo por vía parenteral. En apariencia se distribuye con rapidez en los tejidos, incluyendo el encéfalo, después de la administración parenteral; se metaboliza en extenso y luego se excreta principalmente en la orina. Las acciones sedantes máximas se presentan 5-20 minutos después de la administración en caballos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La detomidina está contraindicada en caballos con bloqueo cardíaco atrioventricular o senoatrial preexistente, insuficiencia coronaria grave, enfermedad cerebrovascular o respiratoria, o insuficiencia renal crónica. Se debe utilizar con cautela en animales con shock endotóxico o traumático (declarado o inminente), y enfermedad hepática o renal avanzada. Los caballos que están estresados debido a temperaturas extremas, fatiga o grandes alturas deberían recibir la droga con cuidado. Como ésta puede inhibir la motilidad gastrointestinal, emplear con prudencia en pacientes tratados por impactaciones intestinales. La analgesia con detomidina debe ser utilizada con cuidado en caballos con sospecha de cólico, porque puede enmascarar el dolor abdominal y encubrir los cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria, haciendo más difícil el diagnóstico.

Aunque los animales pueden parecer estar bajo sedación profunda, algunos pueden responder (patadas, etc.) a los estímulos externos; tener mucha cautela. El agregado de opioides (por ej., butorfanol) puede ayudar a controlar este efecto. El fabricante recomienda que el caballo esté tranquilo unos 5 minutos antes de la inyección y durante 10-15 minutos después de ella, a los efectos de mejorar los efectos de la droga. Después de administrar detomidina, proteger al animal de las temperaturas extremas.

Efectos adversos

La detomidina puede causar un aumento inicial de la presión sanguínea, que luego es seguido por bradicardia y bloqueo cardíaco. La atropina, en dosis de 0,02 mg/kg IV, se ha utilizado con éxito para prevenir o corregir la bradicardia que pueda presentarse cuando la detomidina se administra en la dosis indicada. Asimismo, se puede observar piloerección, sudoración, ataxia, salivación, tremores musculares leves y prolapso peneano posterior a la inyección.

Comparada con la xilacina, la detomidina induce bradicardia y bradiarritmias más pronunciadas. Dado que los efectos sedantes y miorrelajantes de la detomidina pueden persistir hasta 90 minutos en los caballos, pueden influir en la calidad de la recuperación y contribuir a la ataxia posanestésica.

Seguridad en reproducción y lactancia

El fabricante menciona que "la información sobre los posibles efectos del clorhidrato de detomidina en caballos reproductores se limita a informes clínicos no controlados; en consecuencia, no se la recomienda para empleo en tales ejemplares". No se encontró otra información.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El fabricante menciona que la detomidina es tolerada por los caballos en dosis equivalentes a 5 veces (0,2 mg/kg) el nivel posológico superior (0,04 mg/kg). Las dosis de 0,4 mg/kg diarias, durante 3 días consecutivos, produjeron focos microscópicos de necrosis miocárdica en 1 de 8 caballos evaluados. Las dosis de 10-40 veces las recomendadas pueden ocasionar cambios respiratorios y cardiovasculares pronunciados, los que pueden volverse irreversibles y causar la muerte. La yohimbina o el atipamezol pueden emplearse para revertir algunos o todos los efectos de la droga. El atipamezol, en dosis de 50-100 μg/kg, se ha utilizado con buenos resultados para tratar las sobredosis inadvertidas de detomidina en caballos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo detomidina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS AGONISTAS ALFA₂. (por ej., xilacina, medetomidina, romifidina, clonidina y se incluye también a la epinefrina). No se recomienda el uso conjunto con la detomidina, ya que los efectos pueden ser aditivos.
- ANESTÉSICOS, OPIÁCEOS, SEDANTES/HIPNÓTICOS. Los efectos pueden ser aditivos; se puede requerir la disminución de la dosis de uno o ambos agentes; puede aumentar el riesgo de arritmias cuando se usa en combinación con tiopental, ketamina o halotano.

- FENOTIACINAS (por ej., acepromacina). Puede resultar una grave hipotensión.
- OTROS SEDANTES O ANALGÉSICOS. Los fabricantes advierten que debe usarse con mucho cuidado cuando se lo combina con otros sedantes o analgésicos.
- SULFONAMIDAS, POTENCIADAS (por ej., trimetoprima/sulfa). Los fabricantes advierten contra el uso de este agente con las sulfonamidas potenciadas por vía IV, ya que pueden ocurrir disritmias mortales.

Posologías

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS).

Para sedación/analgesia (CUIDADO: no confundir $\mu g/kg$ con mg/kg)

- a) 20-40 μg/kg (0,02-0,04 mg/kg) IV o IM (IV sólo para analgesia). Los efectos ocurren, por lo general, en 2-5 minutos. La dosis inferior suele proporcionar 30-90 minutos de sedación y 30-45 minutos de analgesia. La dosis superior proporciona, en la mayoría de los casos, 90-120 minutos de sedación y 45-75 minutos de analgesia. Permitir que el animal descanse antes y después de la inyección (Prospecto del producto; *Dormosedan®* SKB).
- b) Para caballos con dolor abdominal notorio que no son candidatos para cirugía exploratoria o que deben ser transportados grandes distancias para la intervención quirúrgica: 0,01-0,02 mg/kg (10-20 μg/kg) IV o IM (Moore, 1999).
- c) Detomidina a 0,01-0,02mg/kg IV o IM con butorfanol (0,02-0,03 mg/kg) o sin él (Taylor, 1999).
- d) Para tratamiento adyuvante de dolor moderado: 0,03-0,04 mg/kg, IV.
 - Para analgesia epidural caudal: 0,06 mg/kg, inyectada entre S4-S5; duración de analgesia 2-3 horas o detomidina 0,03 mg/kg con morfina (0,2 mg/kg) entre S1-L6; duración de analgesia >6 horas (Muir, 2004).
- e) Para administración oral, cuando el caballo no puede recibir inyecciones: 0,06 mg/kg, oral; la sedación profunda ocurre en alrededor de 45 minutos. (Hubbell, 2006).
- f) Como infusión a ritmo constante para sujeción química y analgesia en estación: se han descrito dos protocolos:
 - 1) Dosis de ataque de 7,5 μg/kg en bolo IV seguido por infusión a ritmo constante de 0,6 μg/kg/min durante los primeros 15 minutos; después de ésto, la dosis se reduce a la mitad cada 15 minutos. En muchos casos no provee una adecuada analgesia por sí sola y necesita ser suplementada por anestésicos locales, analgesia epidural o con detomidina y/o butorfonal. La duración promedio del procedimiento es de 40 minutos.
 - 2) Dosis de ataque de 8,4 μg/kg en bolo IV, luego 0,5 μg/kg/min durante 15 minutos, seguido por 0,3 μg/kg/min durante 15 minutos, y después mantener con 0,15 μg/kg/min. Cuando se necesita sedación y analgesia adicionales se agrega una infusión a ritmo constante de butorfanol (Mogg, 2006).

BOVINOS:

- a) Para sedación/analgesia: 30-60 μg/kg (0,03-0,06 mg/kg) IV o IM (No aprobada) (Alitalo, 1986).
- b) Para analgesia: 0,01 mg/kg IV; corta duración de acción (30 minutos). El tiempo de retiro apropiado es: para ordeñe, 72 horas; para faena, 7 días (Walz, 2006b).

OVINOS/CAPRINOS:

 a) Para la anestesia: detomidina a 0,01 mg/kg IM seguida por propofol a 3-5 mg/kg IV.

Para analgesia: 0,005-0,05 mg/kg IV o IM cada 3-6 horas (una repetición) (Haskell, 2005b).

■ LLAMAS/ALPACAS:

a) Para analgesia: 0,005-0,05 mg/kg IV o IM cada 3-6 horas (una repetición) (Haskell, 2005b).

M AVES

 a) Para sedación/analgesia: 0,3 mg/kg IM; información limitada respecto a la duración de efecto, efectos adversos, etc. (Clyde y Paul-Murphy, 2000).

Controles

- Nivel de sedación, analgesia.
- Frecuencia/ritmo del corazón; presión arterial si se indica.

Información al cliente

 Esta droga debe ser utilizada bajo supervisión de un profesional familiarizado con sus propiedades.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de detomidina, un agonista alfa₂-adrenérgico derivado de la imidazolina, se presenta como una sustancia cristalinablanca que es soluble en agua.

El clorhidrato de detomidina también se conoce como: demotidini hidrocloridum, MPV-253-AII o *Dormosedan*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El clorhidrato de detomidina para inyección debe conservarse a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegerse de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Detomidina, clorhidrato de (para inyección): 10 mg/ml en frascos de 5 y 20 ml. *Dormosedan*® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su empleo en caballos de 1 año y adultos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DEXAMETASONA DEXAMETASONA, FOSFATO SÓDICO DE

Azium®, Dexasone®

GLUCOCORTICOIDE

Consideraciones al recetar

- ▶ Glucocorticoide inyectable, oral y oftálmico.
- Acción prolongada; 30 veces más potente que la hidrocortisona; sin actividad mineralocorticoide.
- ▶ Si se emplea como tratamiento, el objetivo es utilizar tanto como se requiera, en la menor cantidad y durante el menor tiempo posibles.
- Los efectos adversos primarios son de naturaleza "cushingoidea" con el empleo sostenido.
- Muchas posibles interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

Los glucocorticoides han sido usados en un intento por tratar prácticamente cada enfermedad que afecta al hombre o los animales pero hay tres amplios usos y rangos de dosis para el empleo de estos agentes: 1) remplazo de la actividad glucocorticoidea en pacientes con insuficiencia adrenal; 2) como agente antiinflamatorio; y 3) como agente inmunosupresor. Entre algunos de los usos para los glucocorticoides se incluye el tratamiento de: alteraciones endocrinas (por ej., insuficiencia adrenal), enfermedades reumáticas (por ej., artritis reumatoidea), enfermedades del colágeno (por ei., lupus sistémico), estados alérgicos, enfermedades respiratorias (por ej., asma), enfermedades dermatológicas (por ej., pénfigo, dermatosis alérgicas), alteraciones hematológicas (por ej., trombocitopenias, anemias hemolíticas autoinmunes), neoplasias, alteraciones del sistema nervioso (aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo), enfermedades gastrointestinales (por ej., exacerbaciones de la colitis ulcerativa) y enfermedades renales (por ej., síndrome nefrótico). Algunos glucocorticoides se usan por vía tópica en los ojos y la piel para varias alteraciones, o se inyectan por vía intraarticular o intralesional. La lista precedente no está completa, por cierto. Para dosis e indicaciones específicas, véase la sección Dosis.

El uso de altas dosis de dexametasona para el shock o el trauma en el sistema nervioso central es controvertido; estudios recientes no han demostrado un beneficio significativo y, en realidad, pueden causar un aumento de los efectos deletéreos.

Farmacología/Acciones

Los glucocorticoides tienen efecto sobre casi todas las células y sistemas de los mamíferos. A continuación se presenta una revisión de los efectos de estos agentes.

Aparato cardiovascular. Los glucocorticoides pueden reducir la permeabilidad capilar y favorecen la vasoconstricción. Después de la administración de un glucocorticoide puede ocurrir un efecto inotrópico positivo relativamente insignificante desde el punto de vista clínico. El aumento de la presión sanguínea puede ser resultado tanto de las propiedades vasoconstrictivas de las drogas como del aumento del volumen sanguíneo que se puede producir.

Células. Los glucocorticoides inhiben la proliferación de los fibroblastos, la respuesta de los macrófagos al factor de inhibición de la migración, la sensibilización de los linfocitos y la respuesta celular a los mediadores de la inflamación. Estabilizan las membranas lisosomales

Sistema nervioso central/Sistema nervioso autónomo. Los glucocorticoides pueden disminuir el umbral convulsivante, alteran el humor y la conducta, disminuyen la respuesta a los pirógenos, estimulan el apetito y mantienen el ritmo alfa. Los glucocorticoides son necesarios para la normal sensibilidad de los receptores adrenérgicos.

Sistema endocrino. Cuando los animales no están estresados, los glucocorticoides suprimen la liberación de ACTH desde la pituitaria anterior, reduciendo o impidiendo de esta forma la liberación de corticosteroides endógenos. Los factores de estrés (por ej., enfermedad renal o hepática, diabetes) pueden, algunas veces, anular los aspectos supresores de los esteroides exógenos. Cuando se administran glucocorticoides a dosis farmacológicas, es factible la reducción de la liberación de la hormona tiroestimulante (TSH), hormona foliculoestimulante (FSH), prolactina y hormona luteinizante (LH). La conversión de tiroxina (T₄) a triyodotironina (T₃) puede estar reducida por los glucocorticoides; los niveles plasmáticos de la hormona paratiroidea están aumentados. Los glucocorticoides pueden inhibir la función osteoblástica. La actividad de la vasopresina (HAD) está reducida en los túbulos renales, y puede ocurrir diuresis. Los glucocorticoides inhiben la unión de la insulina a sus receptores y disminuyen los efectos posreceptores de aquélla.

Sistema hematopoyético. Los glucocorticoides pueden aumentar el número de plaquetas circulantes, neutrófilos y eritrocitos, pero inhiben la agregación plaquetaria. Se observa una disminución de la cantidad de linfocitos (periféricos), monocitos y eosinófilos debido a su secuestro en los pulmones y el bazo, y a la rápida disminución de la liberación de estas células desde la médula ósea. Disminuye la remoción de los eritrocitos senescentes. Los glucocorticoides pueden causar involución del tejido linfoideo.

Tracto gastrointestinal e hígado. Los glucocorticoides aumentan la secreción de ácido gástrico, pepsina y tripsina. Alteran la estructura de la mucina y disminuyen la proliferación de las células de la mucosa. La absorción de las sales de hierro y de calcio está disminuida, mientras que la absorción de los lípidos está aumentada. Los cambios hepáticos pueden incluir aumento del depósito de lípidos y glucógeno dentro de los hepatocitos, e incremento de los niveles séricos de la alanina aminotransferasa (ALT) y la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Se puede observar un aumento significativo de los niveles séricos de la fosfatasa alcalina. Los glucocorticoides pueden causar incrementos menores en el tiempo de retención de la bromosulfoftaleina.

Sistema inmune (véase también Células y Sistema hematopoyético). Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles circulantes de linfocitos T; inhiben las linfocinas y la migración de neutrófilos, macrófagos y monocitos; reducen la producción de interferón; inhiben la fagocitosis, la quimiotaxis y el procesamiento de antígenos; y disminuyen la muerte intracelular. La inmunidad específica adquirida resulta menos afectada que la respuesta inmune inespecífica. Los glucocorticoides también pueden antagonizar la cascada del complemento y enmascarar los signos clínicos de infección. Hay una disminución del recuento de mastocitos y está suprimida la síntesis de histamina. Muchos de estos efectos sólo ocurren con dosis altas o muy altas, y las respuestas difieren según la especie.

Efectos metabólicos. Los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis. La lipogénesis está aumentada en ciertas áreas del cuerpo (por ej., el abdomen) y el tejido adiposo puede ser redistribuido, alejándose de las extremidades hacia el tronco. Los ácidos grasos se movilizan desde los tejidos y aumentan su oxidación. Los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y glicerol están aumentados. La proteína se moviliza desde la mayor parte de las áreas del cuerpo (no desde el hígado).

Efectos musculoesqueléticos. Los glucocorticoides pueden causar debilidad muscular (también presente si hay falta de glucocorticoides), atrofia y osteoporosis. El desarrollo óseo puede inhibirse a partir del bloqueo de la hormona del crecimiento y la somatomedina, el aumento de la excreción de calcio y la inactivación de la vitamina D. La resorción ósea puede intensificarse y el desarrollo fibrocartilaginoso puede inhibirse.

Efectos oftálmicos. El uso prolongado (tanto sistémico como tópico oftálmico) puede causar aumento de la presión intraocular y glaucoma, cataratas y exoftalmos.

Riñón y equilibrio hidroelectrolítico. Los glucocorticoides pueden aumentar la excreción de potasio y calcio, la reabsorción de sodio y cloro, y el volumen de líquido extracelular. La hipopotasemia y/o la hipocalcemia rara vez ocurren. Posterior a la administración de glucocorticoides puede desarrollarse diuresis.

Piel. El tratamiento con corticoides puede asociarse con adelgazamiento del tejido dérmico y atrofia de la piel. Los folículos pilosos pueden estar distendidos y puede producirse alopecia.

Farmacocinética

La farmacocinética de la dexametasona no se traduce como efecto farmacológico. La vida media de la dexametasona en los perros es de casi 2-5 horas, pero la actividad biológica puede persistir durante 48 horas o más.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Como la dexametasona tiene un efecto mineralocorticoide despreciable, en general no se la debe utilizar sola en el tratamiento de la insuficiencia adrenal.

No administrar por vía IV rápida el producto inyectable con base de propilenglicol, ya que puede ocurrir hipotensión, colapso y anemia hemolítica. Cuando hay que administrarla por vía IV, muchos veterinarios sólo usan fosfato sódico de dexametasona.

El uso sistémico de glucocorticoides suele estar contraindicado en caso de infecciones fúngicas sistémicas (a menos que se use como terapia de remplazo en la enfermedad de Addison), cuando se la administra por vía IM en pacientes con trombocitopenia idiopática y en pacientes con hipersensibilidad a un compuesto en particular. El uso de productos inyectables de liberación sostenida está contraindicado para el tratamiento a largo plazo con corticosteroides de las enfermedades sistémicas.

En los animales que han recibido más que unas pocas dosis de glucocorticoides sistémicos, éstos deben retirarse bajando la dosis gradualmente. En los pacientes que han recibido la droga a largo plazo, la dosis debe disminuirse en forma paulatina ya que la ACTH endógena y la función corticosteroidea retornan lentamente. Si el animal será sometido a factores estresantes (por ej., cirugía, trauma, enfermedad, etc.) durante el período de disminución de la dosis para retiro, o hasta que la función adrenal y pituitárica normal sea retomada, se deberán administrar glucocorticoides adicionales.

Efectos adversos

Los efectos adversos se asocian, en general, con la administración

a largo plazo de estas drogas, de manera especial si se emplean dosis altas o no se sigue un régimen de días alternos. Los efectos suelen manifestarse como síntomas de hiperadrenocorticismo. Cuando se administran en animales jóvenes en crecimiento, los glucocorticoides pueden retardar su desarrollo. Muchos de los posibles efectos, adversos o de otro tipo, se describen en la sección Farmacología.

En los perros, en asociación con la administración a corto plazo de dosis altas, se pueden observar polidipsia, polifagia y poliuria, lo que también puede ocurrir en los esquemas de mantenimiento en días alternos (en los días que se administra la droga). Los efectos adversos en perros pueden incluir pelaje opaco y seco, aumento del peso corporal, jadeo, vómitos, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, lipidemias, activación o intensificación de la diabetes mellitus, pérdida de masa muscular y cambios en el comportamiento (depresión, letargo, actitudes viciosas). Puede se necesaria la suspensión del medicamento; el cambio por otro glucocorticoide también puede aliviar el problema. Con la excepción de la polidipsia, la polifagia y la poliuria, los efectos adversos asociados con la terapia antiinflamatoria son relativamente poco frecuentes. Los efectos adversos vinculados con las dosis inmunosupresoras son más corrientes y pueden ser más graves.

Los gatos requieren, en la mayoría de los casos, dosis más elevadas que los perros para lograr un efecto clínico, pero tienden a desarrollar menos efectos adversos. En ocasiones, pueden notarse polidipsia, poliuria, polifagia con incremento del peso corporal, diarrea o depresión. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo en dosis altas puede causar efectos "cushingoideos".

La administración de dexametasona o triamcinolona puede desempeñar un papel en el desarrollo de la laminitis equina.

Seguridad en reproducción y lactancia

El tratamiento con corticosteroides en grandes animales puede inducir el parto, en especial durante los últimos estadios de la gestación. En las personas, la FDA clasifica a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En un sistema separado de evaluación de la seguridad de drogas durante la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a esta droga como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estas medicaciones deben ser empleadas con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a su amenaza.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se administran a corto plazo, es poco probable que los glucocorticoides causen efectos perjudiciales, incluso en dosis masivas. Se describió un caso canino que desarrolló efectos agudos correspondientes al sistema nervioso central después de la ingesta accidental de glucocorticoides. Si se producen signos clínicos, se requiere el tratamiento de sostén.

El empleo a largo plazo de glucocorticoides puede conducir a efectos adversos serios. Consúltese Efectos adversos para mayor información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dexametasona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Su uso concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- AGENTES ANTICOLINESTERASAS (por ej., piridostigmina, neostigmina, etc.). En los pacientes con miastenia gravis, el uso concurrente de glucocorticoides y agentes anticolinesterasa puede conducir a una profunda debilidad muscular. Si es posible, suspender la administración de la medicación anticolinesterasa al menos 24 horas antes a la administración de un corticosteroide.
- ASPIRINA. Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles sanguíneos de salicilato.
- BARBITÚRICOS. Pueden aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles en sangre de la dexametasona.
- CICLOFOSFAMIDA. Los glucocorticoides pueden también inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; se puede requerir un ajuste de la dosis.
- CICLOSPORINA. La administración conjunta de glucococorticoides y ciclosporina puede aumentar los niveles en sangre de cada una de estas drogas, por inhibición mutua del metabolismo hepático de cada agente; no está clara la importancia clínica de esta interacción.
- DIAZEPAM. La dexametasona puede disminuir los niveles de diazepam.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (por ej., espironolactona, triamtereno). La administración concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- **EFEDRINA.** Puede reducir los niveles sanguíneos de la dexametasona e interferir con la prueba de supresión con dexametasona.
- INDOMETACINA. Puede causar resultados falsos negativos en la prueba de supresión con dexametasona.
- INSULINA. Los requerimientos de insulina pueden aumentar en pacientes que están recibiendo glucocorticoides.
- KETOCONAZOLY OTROS ANTIFÚNGICOS AZOLES. Puede disminuir el metabolismo de los glucocorticoides y aumentar los niveles sanguíneos de la dexametasona; el ketoconazol puede inducir insuficiencia adrenal cuando se suspende la administración de glucocorticoides al inhibir la síntesis de corticosteroides adrenales.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (por ej., eritromicina, claritromicina). Pueden disminuir el metabolismode los glucocorticoides y aumentar los niveles en sangre de la dexametasona.
- MITOTANO. Puede alterar el metabolismo de los esteroides; se pueden necesitar dosis de esteroides más altas que lo usual para el tratamiento de la insuficiencia adrenal inducida por el mitotano.
- AINE. La administración de drogas ulcerogénicas junto con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal.
- FENITOÍNA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles sanguíneos de dexametasona.
- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo de glucocorticoides y disminuir los niveles sanguíneos de dexametasona.
- VACUNAS. Los pacientes que están recibiendo corticosteroides a dosis inmunosupresoras no deberían recibir vacunas con virus vivos atenuados, ya que puede aumentar la replicación del virus; puede ocurrir una menor respuesta inmune posterior a la aplicación de vacunas, toxoides o bacterinas en los pacientes que están recibiendo glucocorticoides.

Consideraciones de laboratorio

 Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles séricos de colesterol.

- Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles urinarios de
- Los glucocorticoides pueden reducir el potasio sérico.
- Los glucocorticoides pueden suprimir la liberación de la hormona tiroestimulante (TSH) reduciendo los valores de la T₃ y T₄. La atrofia glandular tiroidea fue comunicada luego de la administración a largo plazo de glucocorticoides. La captación del I¹¹¹ por la tiroides puede estar disminuida por los glucocorticoides.
- Las intradermorreacciones pueden ser suprimidas por los glucocorticoides.
- Los glucocorticoides pueden inducir resultados falsos negativos en la prueba de nitroazul de tetrazolio para infecciones bacterianas sistémicas.
- Los glucocorticoides pueden causar neutrofilia dentro de las 4-8 horas posadministración y tal parámetro retorna a los valores basales dentro de las 24-48 horas posteriores a la suspensión de la droga.
- Los glucocorticoides pueden causar linfopenia en los perros, la que puede persistir durante semanas después de suspender la administración de la droga.

Posologías

CANINOS:

Para indicaciones aprobadas (antiinflamatorio):

 a) Inyección: 0,5-1 mg IV o IM; se la puede repetir durante 3-5 días Tabletas: 0,25-1,25 mg totales orales por día en una o dos tomas (prospecto del producto; Azium® - Schering)

Prueba de supresión con dexametasona en dosis baja:

- a) Extraer muestra previa de sangre. Inyectar 0,01-0,015 mg/kg de dexametasona IV (puede diluirse 1:10 con solución salina estéril para asegurar una dosificación precisa). Recolectar muestras de sangre a las 4 y 8 horas posdexametasona. Cortisol predosis normal: 0,5-4 μg/dl; posdexametasona normal: menos de 1,5 μg/dl (Kemppainen y Zerbe, 1989a).
- b) Extraer muestra de sangre previa en la mañana. Inyectar 0,01 mg/kg de fosfato sódico de dexametasona IV. Extraer muestra de sangre a las 8 horas posinyección. (Feldman, 1989; Morgan, 1988; Feldman, Schrader y Twedt, 1988).

Prueba de supresión con dexametasona en dosis alta:

- a) Extraer muestra de sangre predosis. Inyectar 0,1 o 1 mg/kg de dexametasona IV. Extraer muestras posdosis a las 4 y 8 horas. Utilizar 1 mg/kg si no suprime con la dosis inferior (0,1 mg/kg). Utilizar 1 mg/kg con prudencia en pacientes con diabetes mellitus y si los valores cortisolémicos son mayores de 12 μg/dl (Kemppainen y Zerbe, 1989a).
- Extraer muestra de sangre predosis. Administrar 0,1 mg/kg de fosfato sódico de dexametasona IV. Extraer muestra a las 8 horas posinyección (Feldman, 1989).
- c) Extraer muestra de sangre predosis. Administrar 0,1 mg/kg de fosfato sódico de dexametasona IV. Extraer muestra a las 4 horas posinyección (Morgan, 1988).
- d) Extraer muestra de sangre predosis. Administrar 0,1 mg/kg de fosfato sódico de dexametasona IV. Extraer muestra a las 4 u 8 horas posinyección (Feldman, Schrader y Twedt, 1988).

Prueba combinada de supresión con dexametasona-estimulación con ACTH:

a) Extraer muestra de sangre predosis. Administrar 0,1 mg/kg

de dexametasona IV; recolectar muestra a las 4 horas posdosis. Administrar inmediatamente ACTH (gel) a 2,2 UI/kg IM. Recolectar muestra a las 2 horas posACTH (Kemppainen y Zerbe, 1989a).

Para el diagnóstico presuntivo de enfermedad de Addison:

a) 1) Tomar una muestra de sangre para hemograma, bioquímica sérica y cortisol basal; 2) comenzar con la administración IV de líquidos y dar 2-5 mg/kg de fosfato sódico de dexametasona; 3) administrar de inmediato 0,25 mg de cosintropin IV o IM; 4) tomar una segunda muestra de sangre para cortisol plasmático 45-60 minutos más tarde. Los niveles sanguíneos inferiores a 1 µg/dl son típicos del hipoadrenocorticismo, mientras que los valores de 2-3 µg/dl indican sospecha (Schaer, 2006).

Para perros de razas toy con hidrocefalia:

a) 0,25 mg/kg, 3-4 veces por día; reducir la dosis en forma lenta durante 2-4 semanas (Simpson, 1989).

Para terapia adyuvante del trauma craneocerebral/espinome-

- a) Si el cuadro del paciente no mejora a los 30 minutos de recibir glucocorticoides hidrosolubles: 2 mg/kg infusión IV lenta. Si la condición se continúa deteriorando, se requiere terapia adicional (Shores, 1989).
- b) Comenzar con 0,2 mg/kg en bolo; luego 0,2 mg/kg por día, divididos en 2-3 tomas. Si el animal está en shock, administrar 2 mg/kg al comienzo (Fenner, 1986a).
- c) Para trauma medular espinal: 2-3 mg/kg IV seguido en 6-8 horas por 1 mg/kg SC o IV, 2-3 veces por día. Luego, 0,2 mg/kg SC o IV 2 a 3 veces por día durante 2-3 días. Después 0,1 mg/kg IV o SC, 2-3 veces por día durante 3-5 días (Schunk, 1988a).

Para reducir el edema y la presión endocraneanos:

- a) Para el tratamiento paliativo de neoplasias endocraneanas: 0,25-2 mg/kg cada 6 horas IV en episodios agudos (LeCouteur y Turrel, 1986).
- b) En el tratamiento adyuvante del estado epiléptico: 2 mg/kg IV inicialmente; repetir en 6-8 horas con 1 mg/kg, Seguir con dosis que se van reduciendo en forma gradual (Schunk, 1988b).

Para el tratamiento adyuvante de la miopatía embólica fibrocartilaginosa:

a) 2,2 mg/kg IV; después de 6-8 horas, administrar 1 mg/kg SC. Repetir 1 mg/kg SC en 12 horas y luego administrar 0,1 mg/kg SC, 2 veces al día durante 3-5 días (Schunk, 1988a).

Para pacientes con discopatía intervertebral toracolumbar y comienzo agudo de paraparesia:

a) 2 mg/kg IV seguidos en 6-8 horas por 0,5-1 mg/kg SC, 2-3 veces por día; luego, 0,1 mg/kg SC u oral, 2 veces por día, durante 3-5 días (Schunk, 1988a).

Para el tratamiento médico de la espondilopatía cervical:

a) Con comienzo agudo o exacerbación repentina con tetraparesia moderada a notoria: 2,2 mg/kg IV, 1 vez, seguidos en 6-8 horas por 1 mg/kg SC, 2 veces por día, 2 aplicaciones. Luego, 0,1-0,2 mg/kg oral o SC, 2 veces por día durante 3-5 días (Schunk, 1988a).

Para el tratamiento advuvante en estados de shock:

a) Dexametasona (fosfato sódico): 4-6 mg/kg IV (Kemppainen, 1986).

Para el tratamiento adyuvante inicial del colapso adrenocortical agudo:

a) Dexametasona: 0,5-1 mg/kg IV o fosfato sódico de dexametasona a 2-4 mg/kg IV (Schrader, 1986; Feldman, Schrader v Twedt, 1988).

Para el tratamiento de la trombocitopenia adquirida:

a) 0,25-0,3 mg/kg IV o SC 1 vez; luego, 0,1-0,15 mg/kg SC u oral, 2 veces por día durante 7 días. Reducir dosis oral a la mitad cada 5-7 días durante 3 semanas; luego pasar a un esquema en días alternos durante 6 semanas (Dodds, 1988).

Para el tratamiento adyuvante de la endotoxemia secundaria a dilatación-vólvulo gástrico:

a) 5mg/kg IV lenta (Bellah, 1988).

Para el tratamiento adyuvante de la intoxicación con colecalciferol (Quintox®, Rampage®):

a) 1 mg/kg SC dividido en 4 tomas diarias (Grauer y Hjelle, 1988b).

FELINOS.

Para indicaciones aprobadas (antiinflamatorio):

a) Inyectable: 0,125-0,5 mg IV o IM; se puede repetir durante 3-5 días; tabletas: 0,125-0,5 mg por día en 1 o 2 tomas (prospecto del producto; Azium® - Schering).

Prueba de supresión con dexametasona en dosis alta:

a) Como método exploratorio para hiperadrenocorticismo felino: 0,1mg/kg IV. Una dosis de 1mg/kg IV puede diferenciar entre hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria (HDP) y tumor adrenocortical (Zerbe, 1989).

Prueba combinada de supresión con dexametasona-estimulación con ACTH:

a) Recolectar muestra de sangre y luego administrar dexametasona 0,1 mg IV; extraer una muestra de sangre a las 2 horas posdexametasona. Inmediatamente administrar ACTH (2,2 UI/kg) y extraer muestras 1 y 2 horas posACTH (Zerbe, 1989).

Para el shock endotóxico o septicémico:

a) Succinato sódico de dexametasona: 5 mg/kg IV (Jenkins,

Como tratamiento adyuvante en neoplasias felinas (linfosarcoma, leucemia linfoide aguda, mastocitomas):

a) 2-6 mg/m² cada 24-48 horas oral, SC o IV (Couto, 1989).

Para el tratamiento adyuvante de emergencia del asma felina:

a) 1 mg/kg IV (sal de fosfato sódico) (Noone, 1986).

Para el tratamiento a largo plazo de la bronquitis alérgica felina:

a) 0,25 mg oral 1-3 veces por día. Una vez que el paciente se estabiliza, intentar reducir la dosis; mantener el tratamiento en un esquema de días alternos durante al menos 1-2 meses desde la resolución inicial de los síntomas (Bauer, 1988).

Como tratamiento alternativo de la dermatitis miliar felina idiopática:

a) 1 mg oral 1 vez por día durante 7 días; luego, 1 mg oral 2 veces por semana. Se puede necesitar el agregado de un progestágeno (Kwochka, 1986).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: 0,6 mg/kg IM (como antiinflamatorio) (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Para el tratamiento adyuvante en las mordeduras o picaduras de insectos:

 a) 2 mg/kg IM o IV cada 4 horas (emplear epinefrina si se desarrolla anafilaxis) (Fowler, 1993).

Para el tratamiento adyuvante del edema cerebral secundario a polioencefalomalacia:

a) 1-2 mg/kg IV (Dill, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de lesión del nervio radial o la parálisis del nervio femoral:

a) Ganado adulto (400-800 kg y no gestante): 20-40 mg IM o IV; terneros: 10 mg IM o IV. Reducir gradualmente o suspender la terapia en 2-3 días. Muchos casos requieren sólo una dosis (Rebhun, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de la parálisis del nervio obturador:

a) 10-40 mg parenteral 1 vez al día durante 2-3 días; luego suspender (Rebhun, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de las lesiones del nervio peroneo:

a) 10-30 mg parenteral para casos agudos, cuando no hay contraindicaciones debido a gestación o infección (Rebhun, 1986).

Para la inducción programada del parto o la finalización de la gestación:

- a) Para el aborto: 25 mg parenteral con 25 mg de prostaglandina F_{2α} después de los 150 días de gestación. Para la inducción de parición desde el 8º mes de gestación: 20 mg IM (Drost, 1986).
- b) Para la inducción del parto cuando se administra dentro de las 2 semanas del término normal: 20-30 mg IM (Barth, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de laminitis aséptica:

 a) 5-20 mg IM o IV; continuar el tratamiento durante 2-3 días (Berg, 1986).

Para la cetosis primaria bovina:

a) 5-20 mg IV o IM (prospecto del producto; Azium® - Schering).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

Para indicaciones aprobadas (agente antiinflamatorio):

- a) Dexametasona (inyectable): 2,5-5 mg IV o IM (prospecto del producto; Azium® – Schering).
- b) Dexametasona, fosfato sódico (inyectable): 2,5-5 mg IV (prospecto del producto; AziumSP®- Schering)

Para la obstrucción recurrente de las vías aéreas:

a) Para un caballo de 500 kg dar 40 mg IM 1 vez, día por medio, 3 aplicaciones; luego, 35 mg IM 1 vez, día por medio, 3 aplicaciones; seguir con 30 mg IM 1 vez, día por medio, 3 aplicaciones; y así seguir hasta que el caballo no lo requiera más. Los corticosteroides pueden estar contraindicados en caballos predispuestos a laminitis o que exhiben endocrinopatías (Ainsworth y Hackett, 2004).

Para la corticoterapia:

 a) 0,05-0,2 mg/kg 1 vez por día IV, IM u oral (Robinson, 1987).

Prueba de supresión con dexametasona:

a) 20 mg IM. Valores normales: los niveles de cortisol disminuyen un 50% a las 2 horas, 70% a las 4 horas y 80% a las 6 horas. Los niveles a las 24 horas todavía están deprimidos alrededor de un 30% respecto del valor original (Beech, 1987b).

PORCINOS:

Para la corticoterapia:

a) 1-10 mg IV o IM (Howard, 1986).

LLAMAS:

Para el tratamiento adyuvante de anafilaxis:

a) 2 mg/kg IV (Smith, 1989).

M AVES:

Para el tratamiento de shock, trauma o endotoxemia por bacterias gramnegativas:

a) Dexametasona 2 mg/ml (inyectable): 2-4 mg/kg IM o IV,
 1-3 veces por día. Reducir gradualmente cuando se emplea a largo plazo (Clubb, 1986).

REPTILES:

Para el shock séptico en la mayoría de las especies:

 a) Emplear fosfato sódico de dexametasona: 0,1-0,25 mg/kg IV o IM (Gauvin, 1993).

Controles

La supervisión del tratamiento con glucocorticoides depende de su indicación, dosis, agente utilizado (cantidad de actividad mineralocorticoide), esquema de dosificación (terapia diaria vs días alternos), duración del tratamiento, edad y condición del animal. La siguiente lista puede no ser apropiada o completa para todos los animales; hacer la valoración clínica si se advierten efectos adversos:

- Peso corporal, apetito, signos de edema.
- Electrólitos en suero y/u orina.
- Proteínas plasmáticas totales, albuminemia.
- Glucosa en sangre.
- Crecimiento y desarrollo en animales jóvenes.
- Prueba de estimulación con ACTH si es necesaria.

Información al cliente

- Los propietarios deben seguir con cuidado las instrucciones sobre la administración y no suspender el medicamento en forma abrupta sin consultar previamente con el veterinario.
- El propietario debe conocer los posibles efectos adversos que pueden presentarse con estas drogas y ser instruido para contactar al veterinario si los mismos se vuelven pronunciados o son progresivos.

Química/Sinónimos

Glucocorticoide sintético, la dexametasona se presenta como un polvo cristalino inodoro, blanco a casi blanco, que se funde con cierta descomposición a los 250 °C. Es casi insoluble en agua y poco soluble en alcohol. El fosfato sódico de dexametasona se presenta como un polvo higroscópico inodoro o con olor débil, blanco a amarillento; 1 g es soluble en casi 2 ml de agua; es poco soluble en alcohol.

1,3 mg de fosfato sódico de dexametasona es equivalente a 1 mg de dexametasona; 4 mg/ml de fosfato sódico de dexametasona inyectable es aproximadamente equivalente a 3 mg/ml de dexametasona.

La dexametasona también es conocida por los siguientes sinónimos: desametasona, dexametasone, dexametasonum, 9α -fluoro- 16α -metilprednisolona, hexadecadrol; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La dexametasona es termolábil y debe conservarse a temperatura ambiente (15-30 °C), a menos que el fabricante indique lo contrario. El fosfato sódico de dexametasona inyectable debe ser prote-

gido de la luz. La dexametasona en tabletas debe ser mantenida en recipientes bien cerrados.

El fosfato sódico de dexametasona inyectable se considera compatible con las siguientes medicaciones: sulfato de amikacina, aminofilina, sulfato de bleomicina, clorhidrato de cimetidina, glicopirrolato, clorhidrato de lidocaína, nafcilina sódica, sulfato de netilmicina, edisilato de proclorperacina y verapamilo.

Se lo considera incompatible con: clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorrubicina, bitartrato de metaraminol y vancomicina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias especializadas o a farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Dexametasona inyectable: 2 mg/ml; Amtech® Dexamethasone Solution (Phoenix Scientific), Azium® Solution (Schering-Plough), Dexamethasone 2 mg Injection (Vedco, RXV), Dexamethasone Injection (Bimeda, ProLabs, Vet Tek), Dexamethasone Solution (Aspen, Butler, Phoenix Pharmaceutical), Dexasone® (RXV); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos, felinos, equinos (no destinados a consumo) y ganado. No hay tiempos de retiro requeridos cuando se utilizan en ganado. En terneros prerruminales no fue establecido un período de retiro para este producto; no utilizar en terneras.

Dexametasona, polvo oral: 10 mg cristalinos en envases de 10 mg. Aprobado para su empleo en bovinos y equinos (no destinados a consumo). *Azium® Powder* (Schering-Plough); (Rx).

Dexametasona, fosfato sódico (para inyección): 4 mg/ml (equivalente a 3 mg/ml de dexametasona); *Dexaject SP*® (Vetus), Dexamethasone Sodium Phosphate Injection (Butler, Vedco); genérico; (Rx). Aprobado para su empleo en caballos.

Dexametasona (5 mg) y triclormetiacida (200 mg) para bolo oral: en cajas de 30 y 100 bolos; *Naquasone® Bolus* (Schering-Plough); (Rx). Aprobado para su uso en bovinos. Tiempo de retiro preordeñe: 72 horas.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dexametasona en tabletas: 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4 y 6 mg; De-cadron® (Merck); genérico; (Rx).

Dexametasona en elixir/solución oral: 0,5 mg/5 ml en 100 ml, 237 ml y 500 ml y UD 5 y UD 20 ml, 1 mg/ml (concentrado) en 30 ml con gotero; *Dexamethasone Intensol*® (Roxane); genérico; (Rx).

Dexametasona, fosfato sódico (para inyección): 4 mg/ml (como solución de fosfato sódico) en frascos de 1, 5, 10 y 30 ml, jeringas con 1 ml y 1 ml envasado en frascos de 2 ml; genérico; (Rx); 10 mg/ml (como solución de fosfato sódico) en frascos de 1 ml y 10 ml y jeringas con 1 ml; genérico; (Rx); 20 mg/ml (como solución de fosfato sódico) en frascos con 5 ml (IV), (con sulfito sódico y alcohol bencílico) Hexadrol® Phosphate (Organon); (Rx).

Asimismo, la dexametasona se encuentra disponible en aerosoles para inhalación y formulaciones oftálmicas tópicas (véanse Agentes oftálmicos en el Apéndice).

DEXMEDETOMIDINA

Dexdomitor®

AGONISTA ALFA,-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Agonista alfa₂ similar a la medetomidina, usado como preanestésico, sedante y analgésico en perros y gatos.
- ▶ Contraindicaciones: enfermedades cardíacas, hepáticas o renales, shock, grave debilidad o animales estresados debido a calor, frío o fatiga; tener cuidado en los animales muy viejos o jóvenes, y en aquellos con cuadros convulsivantes y alteraciones respiratorias o renales.
- ▶ Efectos adversos: bradicardia, ocasionales bloqueos atrioventriculares, disminución de la ventilación, hipotermia, micción, vómitos, hiperglucemia y dolor en el sitio de inyección IM. Rara vez se ve sedación prolongada, excitación paradójica, hipersensibilidad, apnea y muerte por insuficiencia circulatoria.
- En caninos, las dosis se basan en el área de superficie corporal, no en el peso.
- ▶ Sus efectos se pueden revertir con atipamezol.

Nota: Este compuesto ha sido aprobado para su uso en perros en los EE.UU. pero en el momento de escribir esta monografía (otoño de 2007) no era aún comercializado en dicho país y no se disponía de su prospecto para poder revisarlo. Lo expuesto a continuación debe ser considerado una monografía preliminar.

Usos/Indicaciones

En los EE.UU., la dexmedetomidina está aprobada para su uso en perros como sedante y analgésico para facilitar revisaciones y procedimientos clínicos, cirugías menores y procedimientos odontológicos menores, así como también como preanestésico para la anestesia general.

En Europa, la dexmedetomidina se usa además en gatos, con indicaciones similares a las antes enunciadas en perros, pero cuando se la emplea como premedicación está indicada previo a la administración de ketamina como anestésico general.

Farmacología/Acciones

La dexmedetomidina es el enantiómero dextrógiro del agonista $alfa_2$ -adrenérgico medetomidina. Se piensa que el otro enantiómero (levomedetomidina) es farmacológicamente inactivo, por lo que la dexmedetomidina tiene aproximadamente el doble de potencia que la medetomidina.

La dexmedetomidina es mucho más específica que la xilacina para los receptores alfa₂, en relación con los receptores alfa₁. Los efectos farmacológicos de la dexmedetomidina incluyen: depresión del SNC (sedación, ansiolítico), analgesia, efectos gastrointestinales (disminución de las secreciones, efecto variable sobre el tono intestinal) y endocrinos, vasoconstricción periférica y cardíaca, bradicardia, depresión respiratoria, diuresis, hipotermia, analgesia (somática y visceral), relajación muscular (pero no lo suficiente como para permitir la intubación) y evidencia de membranas mucosas pálidas o cianóticas. Los efectos sobre la presión sanguínea con variables, pero puede causar hipertensión más prolongada que la xilacina.

Farmacocinética

En los perros, después de la administración IM, la dexmedetomidina se absorbe con una biodisponiblidad del 60% y alcanza el ni-

vel plasmático máximo en unos 35 minutos. El volumen de distribución es 0,9 L/kg y la vida media de eliminación es, aproximadamente, 40-50 minutos. La droga se metaboliza principalmente en el hígado por medio de la glucuronidación y la N-metilación. Ninguno de los metabolitos son activos y se eliminan sobre todo en la orina y, en menor extensión, en las heces.

En los gatos, después de la administración IM, la dexmedetomidina se absorbe y alcanza el nivel plasmático máximo de 27 ng/ml en unos 15 minutos. El volumen de distribución es 2,2 L/kg y la vida media de eliminación es, aproximadamente, 1 hora. Los metabolitos se eliminan principalmente en la orina y, en menor extensión, en las heces.

En las personas, después de la administración IV, la dexmedetomidina se distribuye con rapidez, sufre una biotransformación casi completa a través de la glucuronidación y el sistema enzimático CY-450, y tiene una vida media de eliminación de unas 2 horas. Los metabolitos se eliminan por orina y heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En Europa no está aprobado su uso en cachorros de menos de 6 meses o gatitos de menos de 5 meses, en los animales con alteraciones cardiovasculares, tampoco con enfermedad sistémica grave o moribundos, ni en aquellos con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Usar con cuidado en animales con convulsiones (o predispuestos a ellas); esta droga disminuye el umbral convulsivante en los gatos que son anestesiados con enfluorano.

Efectos adversos

Los efectos adversos documentados con la medetomidina o la dexmedetomidina son, esencialmente, extensiones de sus efectos farmacológicos, incluyendo bradicardia, temblores musculares, hipertensión transitoria, bloqueo atrioventricular ocasional, disminución de la ventilación, hipotermia, micción, vómitos, hiperglucemia y dolor en el sitio de inyección (IM). Se ha registrado con poca frecuencia la presentación de sedación prolongada, excitación paradójica, hipersensibilidad, edema pulmonar, apnea y muerte por insuficiencia circulatoria.

Seguridad en reproducción y lactancia

La droga no se recomienda para su uso en perras preñadas o en aquellas que serán apareadas, ya que los datos sobre la seguridad durante la preñez son insuficientes; por lo tanto, usar sólo cuando los beneficios superan con claridad a los riesgos de la droga. Sin embargo, no se observaron efectos teratogénicos cuando las ratas recibieron hasta 200 µg/kg SC desde los días 5-16 de gestación, o cuando las conejas recibieron hasta 96 µg/kg IV desde los días 6-18 de gestación. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La dexmedetomidina se distribuye en la leche de ratas lactantes; no se ha establecido el uso seguro durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Una sola dosis de hasta 5 (vía IV) o 10 (vía IM) veces fue tolerada en los perros, pero pueden ocurrir efectos adversos (véase arriba). Debido a los efectos adversos adicionales que pueden presentarse (bloqueo cardíaco, contracción ventricular prematura o taquicardia), el tratamiento de la bradicardia inducida por la medetomidina con agentes anticolinérgicos (atropina o glicopirrolato) no suele ser recomendado. El atipamezol es, probablemente, una elec-

ción segura para el tratamiento de los efectos inducidos por la medetomidina.

Interacciones medicamentosas

Nota: antes de intentar la aplicación de una terapia combinada con dexmedetomidina, se aconseja firmemente la consulta a anestesiólogos veterinarios familiarizados con el uso de este producto.

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo medetomidina (o un compuesto relacionado), y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS, OPIÁCEOS, SEDANTES/HIPNÓTICOS. Los efectos pueden ser aditivos; se puede requerir la reducción de la dosis de ambos agentes.
- ATROPINA, GLICOPIRROLATO. El uso de atropina o glicopirrolato para evitar o tratar la bradicardia causada por la medetomidina es controvertido, ya que puede producir taquicardia e hipertensión. Esto es más importante cuando se usan dosis más altas de medetomidina y el uso concomitante es descartado.
- YOHIMBINA. Puede revertir los efectos de la medetomidina, pero el atipemazol es el reversor de uso clínico preferido.

Consideraciones de laboratorio

La medetomidina (y posiblemente la dexmedetomidina) puede inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP en los gatos.

Posologías

CANINOS:

- a) Para sedación y analgesia: 375 μg/m² IV; 500 μg/m² IM. La dosis en μg/kg disminuye a medida que aumenta el peso corporal.
- b) Como preanestésico: dependiendo de la duración y la complejidad del procedimiento y el protocolo anestésico: 125-375 µg/m² IM (FOI Summary; Dexdomitor® Orion).

FELINOS

a) Para sedación y analgesia, o como preanestésico: 40 μg/kg IM. Los efectos sedantes y analgésicos esperados se alcanzan en unos 15 minutos y se mantienen durante un lapso de hasta 60 minutos (*Dexdomitor*® -Pfizer, Reino Unido)

Controles

- Nivel de sedación y analgesia; frecuencia cardíaca; temperatura corporal.
- Se deben considerar el control del ritmo cardíaco, la presión sanguínea y la frecuencia respiratoria y la realización de oximetría de pulso, en particular en los pacientes de alto riesgo.

Información al cliente

- Esta droga debe ser administrada y controlada sólo por profesionales veterinarios.
- Los clientes deben conocer los posibles efectos adversos asociados con su uso, en particular en perros de alto riesgo (gerontes, con alteraciones preexistentes)

Química/Sinónimos

La dexmedetomidina es el enantiómero dextrógiro de la medetomidina

El clorhidrato de dexmedetomidina también se conoce como (S)-medetomidina, (+)-medetomidina, MPV 1440, MPV 295 o MPV 785. Las marcas comerciales incluyen *Precedex®* o *Dexdomitor®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar el producto inyectable a temperatura ambiente (15-30 °C); no congelar.

La dexmedetomidina no es compatible con butorfanol cuando se mezclan en la misma jeringa.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Dexmedetomodina, clorhidrato de: 0,5 mg/ml (500 µg/ml) en frasco multidosis de 10 ml; Dexdomitor® (Orion); (Rx). Nota: al momento de escribir esta monografía, el producto está aprobado, pero no se comercializa en los EE.UU.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dexmedetomidina, clorhidrato de: 100 µg/ml, libre de conservantes, en frascos de 2 ml; Precedex® (Abbott); (Rx).

DEXPANTENOL **D-PANTENOL**

llopan®

Consideraciones al recetar

- Precursor de la coenzima A que colabora de un modo ostensible en la producción de acetilcolina.
- Puede ser de utilidad en la prevención del íleo posoperatorio, pero la eficacia es dudosa.
- ▶ Contraindicaciones: íleo secundario a obstrucción mecánica o en casos de cólico causados por el tratamiento con antihelmínticos colinérgicos.

Usos/Indicaciones

El dexpantenol se ha sugerido para utilizar en casos de atonía o distensión intestinal, retención posoperatoria de flatos y heces, profilaxis y tratamiento del íleo paralítico después de cirugía abdominal o lesiones traumáticas, cólico equino (no debido a obstrucción mecánica) y cualquier otra condición donde exista deterioro de la función del músculo liso. No se efectuaron estudios controlados referidos a la eficacia de la droga para alguna de estas indicaciones.

Farmacología/Acciones

Precursor del ácido pantoténico, el dexpantenol actúa como precursor de la coenzima A, la cual es necesaria para las reacciones de acetilación durante la gluconeogénesis y en la producción de acetilcolina. Se ha postulado que el íleo posoperatorio se puede prevenir administrando dosis altas de dexpantenol, que aseguran los niveles adecuados de acetilcolina. Sin embargo, un estudio en caballos normales (Adams, Lamar y Masty, 1984) no logró demostrar efectos del dexpantenol sobre la peristalsis.

Farmacocinética

El dexpantenol se convierte con rapidez en ácido pantoténico in vivo, el cual tiene amplia distribución corporal, principalmente como coenzima A.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El dexpantenol está contraindicado en el íleo secundario a obstrucción mecánica, o en casos de cólico originados por el tratamiento con antihelmínticos colinérgicos. También se contraindica en personas con hemofilia, porque puede exacerbar el sangrado.

Efectos adversos

Las reacciones adversas se consideran poco frecuentes. Se comunicaron reacciones de hipersensibilidad en personas, pero éstas se pueden relacionar con los agentes conservantes del producto inyectable. Es posible el desarrollo de calambres gastrointestinales y diarrea.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se estableció la seguridad durante la gestación. En pacientes humanos, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La droga se considera atóxica, incluso si se administra en dosis altas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dexpantenol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ NEOSTIGMINA, SUCCINILCOLINA. El fabricante ha recomendado que el dexpantenol no se administre dentro de las 12 horas de haber dado neostigmina u otro agente parasimpaticomimético, o dentro de la hora en pacientes que reciben succinilcolina. No obstante, la importancia clínica de estas posibles interacciones no ha sido documentada.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

- a) 11 mg/kg IM; repetir, si está indicado, a intervalos de 4-6 horas (Rossoff, 1974).
- b) 11 mg/kg IM; se puede repetir 2 horas después de la invección inicial y continuar cada 6-8 horas hasta que el cuadro se alivie. El intervalo y la duración del tratamiento dependerán de la gravedad del cuadro clínico expuesto por el animal. (Instrucciones del prospecto; D-Panthenol® Injectable - Vedco).

EQUINOS:

a) 2,5 g IV o IM; repetir, si está indicado, a intervalos de 4-6 horas (Rossoff, 1974). (Instrucciones del prospecto; D-Panthenol Injectable® - Vedco).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

■ Debe ser empleado bajo supervisión profesional, en situaciones en las que se pueda chequear la motilidad gastrointestinal.

Química/Sinónimos

El alcohol del ácido D-pantoténico, el dexpantenol se presenta como un líquido higroscópico de sabor algo amargo, transparente y viscoso. Es libremente soluble en agua o alcohol.

El dexpantenol también se conoce como D-pantenol, dexpantenolum, dextro-pantotenil alcohol, pantotenol; existen numerosas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El dexpantenol debe ser protegido de la congelación y el calor excesivo. Es incompatible con ácidos y álcalis fuertes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Dexpantenol (inyectable): 250 mg/ml en frascos de 100 ml; Amtech® D-Panthenol Injection (IVX), D-Panthenol® Injectable (Vedco), genérico (Butler, Phoenix Pharmaceutical); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos, felinos y equinos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dexpantenol (inyectable): 250 mg/ml en frascos de 2 y 10 ml, UD Stat-Pak jeringas con 2 ml; *Ilopan*® (Adria); genérico; (Rx).

DEXRAZOXANO

Zinecard®

ANTÍDOTO

Consideraciones al recetar

- ▶ Puede ser de utilidad para atenuar los efectos cardiotóxicos de la doxorrubicina en pacientes (perros) que muestran signos de cardiotoxicidad por antraciclinas, tienen enfermedad cardíaca o alcanzan la dosis acumulativa máxima de doxorrubicina; también se emplea para tratar las lesiones por extravasación asociadas con la doxorrubicina.
- Puede reducir la eficacia de la doxorrubicina e incrementar la mielosupresión.
- Para el tratamiento de la extravasación, se debe administrar dentro de las horas del daño.
- Muy costoso.

Usos/Indicaciones

El dexrazoxano puede ser de utilidad para amortiguar los efectos cardiotóxicos de la doxorrubicina en pacientes que exhiben signos de cardiotoxicidad por antraciclina, tienen enfermedad cardíaca o alcanzaron la dosis acumulativa máxima de doxorrubicina. Asimismo, se lo utiliza para tratar el daño por extravasación asociado con doxorrubicina.

A pesar de que el dexrazoxano ha mostrado ser cardioprotector cuando se lo administra a una dosis 10 veces superior a la de la doxorrubicina, hay evidencias de que también puede tener un efecto protector parcial sobre las células cancerígenas que se están tratando.

Farmacología/Acciones

El dexrazoxano se hidroliza hasta un metabolito activo que quela el hierro intracelular y, según se cree, impediría la formación de un complejo antraciclina-hierro, considerado agente causal primario de la cardiomiopatía inducida por las antraciclinas.

Farmacocinética

En los perros, la farmacocinética del dexrazoxano satisface un modelo de dos compartimientos abiertos. El volumen de distribución en estado estable es 0,67 L/kg, la vida media terminal es de casi 1,2 horas y la depuración es cercana a los 11 ml/minuto/kg. La depuración es independiente de la dosis y la droga demostró mínima afinidad por los tejidos y proteínas. El dexrazoxano se excreta principalmente en la orina como droga sin modificar y como metabolitos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El dexrazoxano no se debe emplear a menos que haya sido administrado un agente antineoplásico derivado de la antraciclina.

La eficacia y la seguridad para su uso en gatos son desconocidas.

Efectos adversos

El dexrazoxano puede ocasionar mielosupresión aditiva cuando se emplea con otros agentes mielosupresores. En las personas hay evidencias de que el dexrazoxano puede reducir la eficacia de las drogas antitumorales derivadas de las antraciclinas. Se desconoce la importancia clínica en los pacientes veterinarios.

Para su manipulación se deben utilizar guantes y seguir los procedimientos habituales para manejo y descarte de medicaciones antineoplásicas. Si el polvo sin reconstituir toma contacto con la piel o las membranas mucosas, lavar por completo con agua y jabón.

Seguridad en reproducción y lactancia

El dexrazoxano demostró causar atrofia testicular en perros cuando se administró en las dosis usuales durante 13 semanas. En las personas, la FDA categoriza a la droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En ratas y conejos, demostró efectos teratogénicos en dosis menores que las administradas en personas.

No se sabe si la droga ingresa en la leche materna; se recomienda que las mujeres suspendan la lactación si reciben dexrazoxano

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido al método de administración y costo del producto, las sobredosis son poco probables en pacientes veterinarios. Como no hay un antídoto conocido, el tratamiento sería de sostén. La droga podría ser eliminada con hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

El dexrazoxano no influye en la farmacocinética de la doxorrubicina.

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dexrazoxano, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ OTROS AGENTES MIELOSUPRESORES. La mielosupresión aditiva puede ocurrir cuando se asocia con otros agentes mielosupresores.

Consideraciones de laboratorio

No se registraron interacciones específicas ni aspectos a considerar.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la extravasación de antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina, etc.):

- a) Suspender la infusión con doxorrubicina de inmediato, e infundir por vía IV 1000 mg/m² de dexrazoxano, en tubuladura separada dentro de las 6 horas, repitiéndolo al segundo día. Infundir 500 mg/m² el día 3. Realizar la evaluación quirúrgica. Nota: las dosis recomendadas son para personas, pero también son aplicables en animales (Langer, Sehested y col., 2000).
- b) Anecdóticamente, la administración dexrazoxano por vía

IV a una dosis 10 veces superior a la de la doxorrubicina dentro de las 3 horas, repitiéndolo a las 24 y las 48 horas después de la extravasación, reduce en grado significativo el daño tisular local.

Para la prevención de la cardiomiopatía inducida por doxorrubicina:

- a) La relación dexrazoxano:doxorrubicina es 10:1 (por ej., 300 mg/m² de dexrazoxano para 30 mg/m² de doxorrubicina);
 administrar en bolo IV lento, comenzando 30 minutos después de la doxorrubicina o previo a ella. (Selting, 2005).
- b) Su uso puede ser considerado en razas con riesgo (Sheltie, Collie, Pastor australiano, etc.), en perros que exceden la dosis acumulativa usual de corte, y en los casos en los que existe una enfermedad cardíaca preexistente y no existen opciones quimioterápicas; la relación dexrazoxano:doxorrubicina es 10:1 (por ej., 300 mg/m² de dexrazoxano para 30 mg/m² de doxorrubicina); administrar en bolo IV lento, 30 minutos antes que la doxorrubicina. (VAil, 2006)

Controles

- Hemograma completo.
- Si se emplea para cardioprotección: ecocardiograma, ECG, etc.

Información al cliente

■ El propietario debe comprender y aceptar los posibles costos vinculados con esta droga y debe conocer que cuando es empleada para lesiones por extravasación, su eficacia puede no ser completa.

Quimica/Sinónimos

Derivado del EDTA, el dexrazoxano se presenta como un polvo cristalino blanco, que es soluble en agua, poco soluble en etanol y casi insoluble en solventes orgánicos no polares. Tiene un p K_a de 2,1 y se degrada con rapidez a pH mayores de 7.

El dexrazoxano también se conoce como: 2,6-Piperazinediona, ADR-529, ICRF-187, NSC-169780, Zinecard®, Cardioxane® o Eucardion®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los frascos del producto sin reconstituir deben ser conservados a 25 °C (77 °F); se permiten variaciones de entre 15-30 °C (59-86 °F). Reconstituido con el diluyente adecuado, es estable durante 6 horas a temperatura ambiente o refrigerado. Las soluciones sin emplear luego de ese lapso deben ser descartadas. Después de la reconstitución, la solución resultante puede ser diluida con cloruro de sodio inyectable al 0,9% o en dextrosa al 5% en agua en concentraciones de 1,3-5 mg/ml. Antes de su administración, se debe inspeccionar el producto por la presencia de material particulado o decoloración. El fabricante menciona que no se debe mezclar con otras drogas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dexrazoxano (polvo liofilizado para inyección): 250 mg (10 mg/ml cuando es reconstituido en frascos con 25 ml de lactato de sodio inyectable); y 500 mg (10 mg/ml cuando se reconstituye en frascos con 50 ml de lactato de sodio inyectable); Zinecard® (Pfizer); Dexrazoxano (Bedford); (Rx).

DEXTRÁN 70

EXPANSOR DEL VOLUMEN PLASMÁTICO

Nota: el dextrán también se encuentra disponible como dextrán 40 y dextrán 75. Como el dextrán 70 es la versión utilizada con mayor frecuencia en medicina veterinaria, la siguiente monografía se limita a él.

Consideraciones al recetar

- Polisacárido ramificado que se utiliza como expansor del volumen plasmático.
- ▶ Contraindicaciones: coagulopatías preexistentes.
- Cautela: pacientes susceptibles a sobrecarga circulatoria (insuficiencia renal o cardíaca grave), trombocitopenia.
- ▶ Efectos adversos: muy poco habituales en los perros. Incremento de los tiempos de sangría, insuficiencia renal aguda y anafilaxis son efectos posibles (aunque muy infrecuentes).
- ▶ Supervisar por sobrecarga de líquidos.

Usos/Indicaciones

El dextrán 70 es un coloide de costo relativamente bajo que se emplea para el tratamiento adyuvante del shock hipovolémico. El hetalmidón (*Hetastarch*) es el coloide sintético empleado con mayor frecuencia en la actualidad.

Farmacología/Acciones

El dextrán 70 tiene efectos osmóticos similares a los de la albúmina. El efecto coloidosmótico del dextrán arrastra líquido hacia el sistema vascular desde los espacios intersticiales, incrementando la volemia circulante.

Farmacocinética

Después de la infusión IV, la volemia circulante incrementa al máximo dentro de la hora y los efectos pueden persistir durante 24 horas o más. Aproximadamente el 20-30% de una dosis se mantiene en el compartimiento intravascular a las 24 horas y se puede detectar en sangre a las 4-6 semanas luego de la administración. El dextrán 70 se degrada con lentitud a glucosa por la dextranasa en el bazo y luego se metaboliza a dióxido de carbono y agua. Una cantidad reducida puede ser excretada en forma directa en el intestino y eliminada en las heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los pacientes muy susceptibles a la sobrecarga circulatoria (insuficiencia renal o cardíaca) deberían recibir dextrán 70 con extrema cautela. Esta droga está contraindicada en pacientes con coagulopatías pronunciadas y debe ser empleado con prudencia en pacientes trombocitopénicos porque puede interferir con la función plaquetaria. No administrar dextrán por vía IM. Los pacientes con estricta restricción sódica deben recibir dextrán con cuidado (la bolsa de 500 ml contiene 77 mEq de sodio).

Efectos adversos

El dextrán 70 puede aumentar el tiempo de sangría y reducir la actividad del antígeno del factor von Willebrand y del factor VIII. En apariencia, esto no suele ocasionar sangrado clínico en los perros.

Las reacciones anafilactoideas son frecuentes en las personas, pero parecen ser bastante excepcionales en los caninos. El dextrán 70 se ha vinculado con la insuficiencia renal aguda sólo en contadas ocasiones, a diferencia del dextrán 40. En las personas, los efectos gastrointestinales (dolor abdominal, náusea/vómito) se han comunicado con el empleo del dextrán 70.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La droga debe ser dosificada y supervisada con cuidado porque puede redundar en sobrecarga de volumen.

Interacciones medicamentosas

Se considera que el dextrán no tiene interacciones medicamentosas con importancia clínica.

Consideraciones de laboratorio

- El dextrán 70 puede interferir con las pruebas de compatibilidad sanguínea porque puede entrecruzar los glóbulos rojos y formar pilas de monedas. Se puede emplear solución salina isotónica para anular este efecto.
- La glucemia puede elevarse en la medida que se degrada el dextrán.
- Se puede observar una falsa elevación de la bilirrubina; se desconoce cuál es la razón.

Posologías

CANINOS:

- a) Hasta 40 ml/kg/día; no infundir con mayor rapidez que 5 ml/kg/hora (Haskins, 1992).
- b) 20 ml/kg; en bolo hasta efecto (Eastlake y Snyder, 1998).
- c) 20 ml/kg/día; cuando se requiere reanimación aguda se puede administrar en bolo lento durante 30 a 60 minutos. Asimismo, se puede hacer una infusión a ritmo constante durante un período más prolongado para acrecentar la presión coloidooncótica o reducir el volumen infundido de cristaloides, disminuyendo así la hemodilución (Martin, 2004).

FELINOS:

a) 10 ml/kg/día; cuando se requiere reanimación aguda se puede administrar en bolo lento durante 30 a 60 minutos. Asimismo, se puede hacer una infusión a ritmo constante durante un período más prolongado para acrecentar la presión coloidoncótica o reducir el volumen infundido de cristaloides, disminuyendo así la hemodilución (Martin, 2004).

BOVINOS:

a) Para terneros con deshidratación (secundaria a diarrea) administrar dextrán 70 al 6% en ClNa al 7,2%: para preparar la solución, colocar 31,6 g de cloruro de sodio en una jeringa de 60 ml. Aspirar 60 ml de dextrán 70 al 6% en ClNa al 0,9% de la bolsa/botella para diluir los cristales de ClNa. Reinyectar la solución disuelta en la bolsa/botella a través de un filtro de 0,22 μm, lo cual da destrán 70 al 6% en ClNa al 7,2%. La solución resultante puede ser refrigerada hasta 3 meses. Inyectar por vía IV 4-5 ml/kg de esta solución du-

rante 4-5 minutos, seguidos sin pérdida de tiempo por la administración oral de una solución electrolítica isotónica. Es importante administrar dextrán 70 sólo 1 vez (sino puede ocurrir hipernatremia) y seguir con líquidos isotónicos (oral o IV) (Sweeney, 2003).

Controles

 Además de la supervisión regular realizada en todo paciente que requiere expansión de volumen, no se necesitan controles específicos relacionados con la administración de dextrán.

Ouímica/Sinónimos

Polisacárido ramificado utilizado por vía IV como expansor del volumen plasmático, el dextrán 70 se presenta como un polvo amorfo blanco a amarillento. Es libremente soluble en agua e insoluble en alcohol. El dextrán 70 contiene (en promedio) moléculas de 70.000 daltons. Cada 500 ml de dextrán 70 al 6% en solución salina normal proporcionan 77 mEq de sodio. El dextran 70 en solución salina normal tiene una viscosidad de 3,68 centipose (la sangre tiene 3 centipose) y la presión coloidosmótica es 65,8 mmHg (el valor en sangre es 25-30 mmHg).

El dextrán 70 también se conoce como: dextranum 70, poliglucina, Dextran 70®, Fisiodex 70®, Gentran 70®, Hyskon®, Lomodex 70®, Longasteril 70®, Macrodex®, Macrohorm 70®, Neodextril 70®, Plander®, RescueFlow® o Solplex 70®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El dextrán 70 inyectable se debe mantener a temperatura ambiente; de preferencia en un área con mínima variabilidad térmica. Si bien sólo deberían utilizarse las soluciones transparentes, se pueden formar laminillas que se resolubilizan calentando la solución en baño María hasta aclararse, o en autoclave a 110 °C durante 15 minutos. El dextrán 70 es **compatible** con muchas otras soluciones y drogas; consúltense referencias especializadas o a un farmacéutico hospitalario para obtener mayor información.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dextrán de alto peso molecular (inyectable): dextrán 70 al 6% en 500 ml de cloruro de sodio al 0,9%; *Dextran 70*® (McGaw), *Gentran 70*® (Baxter), *Macrodex*® (Medisan); (Rx).

Dextrán de alto peso molecular (inyectable): dextrán 70 al 6% en 500 ml de dextrosa al 5%; *Macrodex*® (Medisan); (Rx).

Dextrosa - véase tabla de Liquidos parenterales, en el Apéndice

DIAZEPAM

Valium®, Diastat®

BENZODIACEPINA

Consideraciones al recetar

- Benzodiacepina empleada para muchas indicaciones (ansiolítico, relajante muscular, hipnótico, estimulante del apetito y anticonvulsivante) en varias especies.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a las benzodiacepinas, gatos expuestos al clorpirifos, enfermedad hepática significativa (en especial en felinos).
- Cautela: enfermedad hepática o renal, pacientes agresivos, debilitados o gerontes; pacientes en coma, shock o con depresión respiratoria significativa.
- ▶ Efectos adversos: sedación y ataxia más prevalentes. PERROS: excitación del SNC. GATOS: insuficiencia hepática o cambios en el comportamiento. CABALLOS: fasciculaciones musculares.
- ▶ Inyectar por vía IV con lentitud.
- ▶ Puede ser teratogénico.
- Interacciones medicamentosas.
- ▶ Sustancia controlada (C-IV).

Usos/Indicaciones

El diazepam se emplea en la práctica clínica por sus actividades ansiolíticas, relajantes musculares, hipnóticas, estimulantes del apetito y anticonvulsivante. Consúltese la sección Posologías por estas y otras indicaciones sugeridas y las dosis para cada especie.

Farmacología/Acciones

Los niveles subcorticales (principalmente límbicos, talámicos e hipotalámicos) del SNC son deprimidos por el diazepam y otras benzodiacepinas, produciendo así los efectos ansiolíticos, sedantes, relajantes musculares y anticonvulsivantes. El mecanismo de acción exacto se desconoce, pero se postularon: antagonismo de la serotonina, aumento en la liberación y/o facilitación de la actividad GABA (ácido gamma-aminobutírico; actividad GABAérgica), y menor liberación o recambio de la acetilcolina en el SNC. Se han localizado receptores específicos para las benzodiacepinas en encéfalo, riñón, hígado, pulmón y corazón de los mamíferos. En todas las especies estudiadas, los receptores no se encontraron en la sustancia blanca.

Farmacocinética

El diazepam se absorbe con rapidez después de la administración oral. Los niveles plasmáticos máximos se presentan dentro de los 30 minutos a 2 horas posadministración oral. Después de la administración IM, se absorbe con lentitud (más lenta que la oral) y de manera incompleta. En los perros, el diazepam administrado por vía rectal tiene una biodisponibilidad del 50% pero hay una variación significativa entre pacientes. Con la administración intranasal, la biodisponibilidad en perros se acerca al 80%.

El diazepam tiene elevada liposolubilidad y se distribuye con amplitud en todo el cuerpo. Atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y la afinidad por las proteínas plasmáticas es alta. En el caballo, a una concentración sérica de 75 ng/ml, el 87% de la droga está unido a las proteínas plasmáticas. En las personas, este valor alcanza el 98-99%.

El diazepam se metaboliza en el hígado a varios metabolitos, incluyendo desmetildiazepam (nordiazepam), temazepam y oxazepam, todos con actividad farmacológica. Estos, luego, son eventualmente conjugados con glucurónido y se eliminan básicamente en la orina. Debido a los metabolitos activos, los valores séricos del diazepam no son de utilidad para predecir la eficacia. La vida media sérica (aproximada) para el diazepam y sus metabolitos en perros, gatos y caballos es:

	CANINOS	FELINOS	EQUINOS	HUMANOS
Diazepam	2,5-3,2 horas	5,5 horas	7-22 horas	20-50 horas
Nordiazepam	3 horas	21,3 horas		30-200 horas

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Inyectar con lentitud por vía IV. Esto es particularmente válido cuando se utiliza una vena pequeña para acceso o en animales pequeños. El diazepam puede inducir tromboflebitis significativa. La inyección IV demasiado rápida en los animales pequeños o en los neonatos puede ocasionar cardiotoxicidad secundaria al propilenglicol en la formulación. Se deben evitar las inyecciones en la arteria carótida.

Emplear con cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal y en animales debilitados o gerontes. El diazepam debe ser administrado con mucha prudencia en pacientes en coma, shock o con depresión respiratoria significativa. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga. El diazepam debe ser empleado con mucho cuidado en pacientes agresivos porque puede desinhibir la ansiedad, la cual puede ayudar a prevenir el comportamiento agresivo. Las benzodiacepinas pueden deteriorar la capacidad de los animales de trabajo. Si se infunde por vía IV, se debe estar preparado para ofrecer soporte cardiovascular o respiratorio.

Se recomienda no utilizar diazepam para controlar las convulsiones en gatos expuestos al clorpirifos porque se puede potenciar la intoxicación con el organofosforado.

Efectos adversos

En los caballos, el diazepam puede causar fasciculaciones musculares, debilidad y ataxia en dosis suficientes para producir sedación. Las dosis mayores a 0,2 mg/kg pueden inducir decúbito como resultado de sus propiedades miorrelajantes y efectos depresores sobre el SNC.

Los gatos podrían exhibir modificaciones en el comportamiento (irritabilidad, depresión, conducta aberrante) después de recibir diazepam. Existen informes de gatos que padecieron insuficiencia hepática después de recibir diazepam por vía oral durante varios días (no dependiente de la dosis). A los 5-11 días después de comenzado el tratamiento por vía oral, se observaron signos clínicos tales como anorexia, letargo, aumento de la ALT/AST e hiperbilirrubinemia. Los gatos medicados con diazepam deben ser sometidos a controles basados en pruebas de función hepática. Estos controles deben repetirse y la medicación deberá ser suspendida si aparecen emesis, letargo, inapetencia o ataxia.

Los perros podrían exhibir una respuesta contradictoria (excitación del SNC) posterior a la administración de diazepam. Los efectos con respecto a la sedación y tranquilización son muy variables en cada perro. Debido a esta variación individual, el diazepam no es un agente sedante ideal para esta especie.

Seguridad en reproducción y lactancia

El diazepam fue incriminado como causa de anormalidades congénitas en seres humanos cuando se administró durante el primer trimestre del embarazo. Los niños nacidos de madres medicadas con dosis altas de benzodiacepinas poco antes del parto experimentaron apnea, deterioro de la respuesta metabólica al estrés térmico (frío), dificultad en la alimentación, hiperbilirrubinemia, hipotonía, etc. En infantes cuvas madres ingirieron benzodiacepinas en forma crónica durante la gestación se presentaron síntomas de abstinencia. La importancia veterinaria de estos efectos es incierta, pero el uso de tales agentes durante el primer tercio de la gestación sólo debería implementarse cuando los beneficios superan sin dudas a los riesgos relacionados con su prescripción. En las personas, la FDA clasifica a esta droga en la clase D para su empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello, los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.) En un sistema separado de evaluación de la seguridad de drogas durante la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a esta droga como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estas medicaciones deben ser empleadas con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a su amenaza.)

Las benzodiacepinas y sus metabolitos se distribuyen en la leche y pueden causar efectos en el SNC de los neonatos lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se administra solo, las sobredosis del diazepam se limitan, en la mayoría de los casos, a depresión marcada del SNC (confusión, coma, hiporreflexia, etc.). En las personas se ha descrito la presentación de hipotensión, depresión respiratoria y paro cardíaco, pero en apariencia tales efectos son bastante infrecuentes.

El tratamiento de la toxicidad aguda consiste en los protocolos convencionales para eliminar y/o ligar la droga en el intestino, si fue administrada por boca, y medidas de sostén sistémico. En general, no se recomienda el empleo de los agentes analépticos (estimulantes del SNC como la cafeína). El flumazenil puede ser considerado para el tratamiento adyuvante de las sobredosis de benzodiacepinas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo diazepam, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMITRIPTILINA. El diazepam puede incrementar los niveles.
- ANTIÁCIDOS. Puede disminuir la absorción del diazepam dado por vía oral.
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (itraconazol, ketoconazol, etc.). Puede aumentar los niveles de diazepam.
- CIMETIDINA. Puede disminuir el metabolismo de las benzodiacepinas.
- DEPRESORES DEL SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos, etc.). Si se administra diazepam con otros depresores del SNC pueden ocurrir efectos aditivos.
- DEXAMETASONA. Puede disminuir los niveles de diazepam.
- DIGOXINA. El diazepam puede aumentar los niveles de digoxina.
- ERITROMICINA. Puede disminuir el metabolismo de las benzodiacepinas.
- VASELINA. Puede disminuir la absorción del diazepam dado por vía oral.

- FENOBARBITAL. Puede disminuir la concentración de diazepam.
- FENITOÍNA. Puede disminuir la concentración de diazepam.
- **QUINIDINA.** Puede aumentar los niveles de diazepam.
- RIFAMPINA. Puede inducir las enzimas microsomales hepáticas y así disminuir los efectos farmacológicos de las benzodiacepinas.

Consideraciones de laboratorio

■ Los pacientes que reciben diazepam pueden mostrar resultados falsos negativos de la glucosa urinaria si se utilizan pruebas *Diastix*® o *Clinistix*®.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de las convulsiones:

- a) Para ataques convulsivantes repetidos o estado epiléptico (para el tratamiento en el hogar): si recibe fenobarbital, emplear diazepam a 2 mg/kg (utilizando solución parenteral) por recto. Administrar al comienzo de las convulsiones y hasta 3 veces en un período de 24 horas, pero no administrar dentro de los 10 minutos posteriores a la primera dosis. Los propietarios deben permanecer con el perro durante 1 hora después de la administración (Podell, 2000; Podell, 2006b).
- b) Para el estado epiléptico refractario utilizando infusión IV a ritmo constante: 0,1-0,5 mg/kg diluido en dextrosa al 5% en agua. El goteo por hora debe ser igual al requerimiento hídrico de mantenimiento para el paciente. Utilizar con prudencia porque el diazepam puede cristalizar en la solución y adsorberse a la tubuladura de PVC.
 - Para el tratamiento en el hogar del estado epiléptico o de ataques convulsivantes repetidos: 0,5-2 mg/kg por recto (Platt y McDonnell, 2000).
- c) Para el estado epiléptico: 0,5-1 mg/kg IV, 1-2 mg/kg por recto; puede ser necesario repetir la administración; se debe administrar un anticonvulsivante de larga acción (por ej., fenobarbital) para alcanzar un control completo (Knipe, 2006b).
- d) Para convulsiones/tremores inducidos por metaldehído, estricnina o brucina: 2-5 mg/kg IV (Bailey, 1986a).
- e) Para convulsiones inducidas por metilxantina (por ej., teofilina): 0,5-2 mg/kg IV (si no responde, usar fenobarbital en dosis de 6 mg/kg IV cada 6-12 horas) (Hooser y Beasley, 1986).
- f) Para convulsiones inducidas por intoxicación con salicilato: 2,5-20 mg (dosis total) IV u oral (Handagama, 1986).
- g) Convulsiones secundarias a trauma del SNC: 0,25-0,5 mg/kg IV (Fenner, 1986).

Para síndrome del perro blanco temblador:

a) 0,25 mg/kg oral 3-4 veces por día (Morgan, 1988).

Para calambres del "Scotty":

 a) 0,5-2 mg/kg IV hasta efecto u oral 3 veces por día (Morgan, 1988).

Como preanestésico:

a) 0,1 mg/kg IV lenta (Morgan, 1988).

Para el síndrome de colon irritable:

a) 0,15 mg/kg oral 3 veces por día (Morgan, 1988).

Para la obstrucción uretral funcional/hipertonía esfinteriana uretral:

a) 2-10 mg cada 8 horas (Polzin y Osborne, 1985; Lane, 2000).

- b) 2-10 mg oral 3 veces por día; 0,5 mg/kg IV (Chew, DiBartola y Fenner, 1986).
- c) 0,2 mg/kg cada 8 horas oral o 2-10 mg (dosis total) cada 8 horas oral (Bartges, 2003a).

Como agente de sujeción/sedante:

- a) 0,2-0,6 mg/kg IV (Morgan, 1988).
- b) 0,25 mg/kg oral cada 8 horas (Davis, 1985a).

Para la ansiedad por separación:

a) 0,5-2,2 mg/kg oral según se requiera (Morgan, 1988).

Para el tratamiento adyuvante de la intoxicación por metronidazol (SNC):

a) Dosis promedio de diazepam 0,43 mg/kg, administradas como bolo IV 1 vez, y luego cada 8 horas oral durante 3 días (Evans, Levesque y col., 2002).

FELINOS:

Como estimulante del apetito:

- a) 0,05-0,15 mg/kg IV 1 vez al día o día por medio o 1 mg oral 1 vez por día (Morgan, 1988).
- b) 0,05-0,4 mg/kg IV, IM u oral. Después de la administración IV, la ingesta puede comenzar en pocos segundos; tener alimento disponible (Booth, 1988a).

Marcación urinaria y ansiedad:

- a) 0,2-0,4 mg/kg oral cada 12-24 horas (comenzar con 0,2 mg/kg oral cada 12 horas) (Overall, 2000).
- b) Para aspersión: 1-2,5 mg/gato oral cada 8-12 horas; la sedación y la ataxia se amortiguan en varios días (Reisner y Houpt, 2000).

Para el tratamiento adyuvante de la dermatitis y la alopecia psicogénica felina:

a) 1-2 mg oral 2 veces por día (Walton, 1986).

Para el tratamiento de fenómenos convulsivantes:

- a) 0,25-0,5 mg/kg oral cada 8-12 horas. Para abortar una convulsión activa, el diazepam puede ser administrado en dosis de 0,5-1 mg/kg IV. Si el gato tiene antecedentes de recibir insulina, la glucosa puede ser más beneficiosa. No utilizar si el gato ha sido expuesto al clorpirifos porque se puede potenciar la intoxicación con el organofosforado (Shell, 2000).
- b) Para terapia de mantenimiento oral de las convulsiones: como droga de segunda elección (después del fenobarbital):
 0,5-1 mg/kg oral cada 12 horas (Quesnel, 2000).
- c) 0,5-1 mg/kg/día oral, dividida cada 8-12 horas. La droga tiene un amplio margen de seguridad y algunos gatos pueden necesitar hasta 2 mg/kg (Munana, 2004c).
- d) Para las convulsiones inducidas por la intoxicación con salicilato: 2,5-5 mg IV u oral (Handagama, 1986).

Obstrucción uretral funcional/hipertonía esfinteriana uretral:

- a) 1-2,5 mg (dosis total) oral cada 8 horas (Osborne, Kruger y col., 2000).
- b) 1-2,5 mg (dosis total) oral cada 8 horas o 0,5 mg/kg IV (Lane, 2000).
- c) 2,5-5 mg (dosis total) oral cada 8 horas o según se requiera, o 0,5 mg/kg IV (Bartges, 2003a).

HURONES:

Para premedicación/sedación:

 a) 1-2 mg/kg IM; puede ser administrado con ketamina (10-20 mg/kg) (Morrisey y Carpenter, 2004)

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: preanestésico: 2-10 mg/kg IM; 1-5 mg/kg IM o IV. Administrar IV hasta efecto para convulsiones (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: como tranquilizante (para incrementar la relajación de los animales con anestesia superficial y permitir la intubación endotraqueal): 1 mg/kg IV según se requiera (Huerkamp, 1995).
- Hámsteres, gerbos, ratones, ratas: 3-5 mg/kg IM.
 Cobayos: 0,5-3 mg/kg IM (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

- a) Sedante en terneros: 0,4 mg/kg IV (Booth, 1988a).
- b) Como tranquilizante: 0,55-1,1 mg/kg IM (Lumb y Jones, 1984).
- c) Como tratamiento de la hiperactividad del SNC y las convulsiones: 0,5-1,5 mg/kg IM o IV (Bailey, 1986b).

■ EQUINOS: (Nota: droga de clase 2 ARCI UCGFS)

Para anestesia a campo:

a) Sedar con xilacina (1 mg/kg EV; 2 mg/kg IM), administrar 5-10 minutos (más tiempo por vía IM) antes de inducir la anestesia con ketamina (2 mg/kg, IV). El caballo debe estar sedado adecuadamente (cabeza a la altura de las rodillas) antes de la ketamina (ésta puede inducir rigidez muscular y convulsiones).

Si no hay sedación adecuada: 1) Redosificar xilacina: hasta la mitad de la dosis original; 2) agregar butorfanol (0,02-0,04 mg/kg, IV). El butorfanol se puede administrar con la xilacina original si se sospecha que la tranquilización será difícil (por ej., Pura sangre de carrera vigoroso), o se incorpora antes de la ketamina. Esta combinación mejorará la inducción e incrementará la analgesia y el tiempo de decúbito en casi 5-10 minutos. 3) Diazepam (0,03 mg/kg, IV). Mezclar diazepam con ketamina. Esta combinación mejorará la inducción cuando la sedación es marginal, acrecentará la miorrelajación durante la anestesia y prolongará el período anestésico en 5-10 minutos. 4) La guaifenesina (solución al 5% administrada por vía IV hasta efecto) también puede ser aprovechada para incrementar la sedación y la relajación muscular (Mathews, 1999).

Para convulsiones:

- a) Potrillos: 0,05-0,4 mg/kg IV; repetir en 30 minutos si es necesario.
- b) Adultos: 25-50 mg IV; repetir en 30 minutos si es necesario (Sweeney y Hansen, 1987).

Tratamiento de las convulsiones secundarias a la inyección intraarterial de xilacina o agentes similares:

a) 0,10-0,15 mg/kg IV (Thurmon y Benson, 1987).

Como estimulante del apetito:

a) 0,02 mg/kg IV; inmediatamente después de la administración, ofrecer alimento. Mantener al mínimo los ruidos fuertes y las distracciones. Si es efectivo, por lo usual se requieren sólo 2-3 tratamientos en un período de 24-48 horas (Ralston, 1987).

PORCINOS:

Para tranquilización:

- a) 5,5 mg/kg IM (se desarrolla ataxia posterior en 5 minutos y luego decúbito dentro de los 10 minutos) (Booth, 1988a).
- b) 0,55-1,1 mg/kg IM (Lumb y Jones, 1984).
- c) Para sedación previa a la anestesia con pentobarbital: 8,5

mg/kg IM (máximo a los 30 minutos; reduce la dosis del pentobarbital en un 50%) (Booth, 1988a).

Para el tratamiento de la hiperactividad del SNC y las convulsiones:

a) 0,5-1,5 mg/kg IM o IV (Howard, 1986).

OVINOS:

Como tranquilizante:

a) 0,55-1,1 mg/kg IM (Lumb y Jones, 1984).

■ CAPRINOS:

Para la intoxicación y los temblores inducidos por el pasto de las Bermudas:

a) 0,8 mg/kg IV (Booth, 1988a).

Para estimular el apetito:

 a) 0,04 mg/kg IV; ofrecer alimento inmediatamente, la duración de efecto puede ser de hasta 45 minutos (Booth, 1988a).

AVES:

Para el tratamiento adyuvante del control del dolor (con analgésicos):

a) 0,5-2 mg/kg IV o IM (Clyde y Paul-Murphy, 2000).

Controles

- Los caballos deben ser observados con cuidado después de recibir esta droga.
- En los gatos medicados con diazepam se indican estudios de función hepática. Si se presentan emesis, letargo, inapetencia o ataxia se debe suspender la administración del medicamento. Cuando se emplea para el control de las convulsiones en gatos, un autor (Quesnel, 2000) recomienda obtener el nivel sérico a los 5 días de comenzar la terapia. El objetivo es alcanzar los niveles del rango terapéutico (500-700 nmol/L o 500-700 ng/ml).

Información al cliente

- Mantener alejado del alcance de los niños y en recipientes herméticos.
- Gatos: si el paciente muestra pérdida del apetito, vómitos y se ponen amarillas las partes blancas del ojo, contactar de inmediato con el veterinario.

Química/Sinónimos

El diazepam, una benzodiacepina, es un polvo cristalino blanco a amarillo, prácticamente inodoro con un punto de fusión entre 131 y 135 °C y pKa de 3,4. El diazepam es, en un primer momento, insípido, pero luego desarrolla un sabor amargo; 1 g es soluble en 333 ml de agua, 25 ml de alcohol y es poco soluble en propilenglicol. El pH de la solución inyectable comercial se ajusta con ácido benzoico/benzoato sódico hasta 6,2-6,9. Consiste en una solución de 5 mg/ml con propilenglicol al 40%, etanol al 10%, amortiguador de benzoato sódico/ácido benzoico al 5%, y alcohol bencilo al 1,5% como conservante.

El diazepam también es conocido como: diazepanum, LA-III, NSC-77518 o Ro-5-2807; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Todos los productos de diazepam se deben conservar a temperatura ambiente (15-30 °C). La inyección debe mantenerse congelada y protegida de la luz. Las formulaciones orales (tabletas/cápsulas) deben almacenarse en recipientes herméticos y protegidas de la luz.

Como el diazepam puede adsorberse al plástico, no se debería

mantener en jeringas plásticas. La droga también puede adsorberse en forma significativa a la bolsa plástica (PVC) de la solución IV y a las tubuladuras. Esta adsorción parece depender de varios factores (temperatura, concentración, ritmos de flujo, largo de tubuladura, etc.).

Los fabricantes del diazepam inyectable no recomiendan mezclarlo con otras medicaciones o diluyentes IV. La droga ha sido diluida con éxito hasta concentraciones de 5 mg/50 ml o 5 mg/100 ml en solución salina normal, solución lactada de Ringer y dextrosa al 5% en agua. Los resultados varían con los diferentes productos comerciales. No administrar si hay precipitados o la solución es turbia.

A pesar de que no se recomienda mezclar diazepam con ketamina en una misma jeringa, es algo que suele ser hecho con frecuencia en medicina veterinaria con éxito aparente; sin embargo, una vez hecha la mezcla se debe usar inmediatamente y el exceso remanente no debe ser guardado. No emplear si se forma un precipitado visible.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Diazepam (tabletas): 2 mg, 5 mg y 10 mg; *Valium*® (Roche); genérico; (Rx, C-IV).

Diazepam (solución oral): 1 mg/ml en 30 ml con gotero, 500 ml, y 5 mg y 10 mg en pocillos; genéricos; *Diazepam Intensol*® (Roxane); (Rx, C-IV).

Diazepam (inyectable): 5 mg/ml en cartuchos *Carpuject* de 2 ml; genéricos; (Rx, C-IV).

Diazepam (gel rectal): 2,5 mg, 10 mg y 20 mg; Diastat® (Xcel); (Rx, C-IV).

DIAZÓXIDO, ORAL

Proglycem®, Hyperstat IV®

VASODILATADOR DIRECTO/HIPERGLUCÉMICO

Consideraciones al recetar

- Droga de administración oral empleada para tratar insulinomas en pequeños animales.
- Contraindicaciones/cuidados: hipoglucemia funcional o secundaria a sobredosis de insulina (diabéticos); hipersensibilidad a diuréticos tiacídicos; insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad renal.
- Efectos adversos: los más probables son anorexia, vómito y/o diarrea (pueden ser reducidos administrando con comida). Menos probables: taquicardia, anormalidades hematológicas, diabetes mellitus, cataratas y retención de agua y sodio. Los efectos adversos son más factibles en los perros con enfermedad hepática.
- Disponibilidad y costo, son factores a considerar.

Usos/Indicaciones

El diazóxido oral se utiliza en la práctica médica de caninos y hurones para el tratamiento de la hipoglucemia secundaria a la hipersecreción insulínica (por ej., insulinoma). Los insulinomas parecen ser poco frecuentes en el gato, y existe poca experiencia con esta droga en la especie felina.

En medicina humana, el diazóxido se usa algunas veces por vía IV para el tratamiento de hipertensión grave.

Farmacología/Acciones

Si bien tiene relaciones estructurales con los diuréticos tiacídicos, el diazóxido no posee ninguna actividad diurética apreciable. Al inducir directamente un efecto vasodilatador sobre el músculo liso en las arteriolas periféricas, el diazóxido reduce la resistencia periférica y la presión sanguínea. Para tratar la hipertensión maligna, se requiere la administración IV de diazóxido para alcanzar una respuesta máxima.

El diazóxido exhibe actividad hiperglucemiante inhibiendo en forma directa la secreción insulínica pancreática. Esta acción puede ser el resultado de la capacidad de la droga para reducir la liberación intracelular del calcio ionizado, con lo cual previene la liberación de insulina desde sus gránulos. El diazóxido en apariencia no afecta la síntesis de insulina, ni posee actividad antineoplásica. Además, el diazóxido aumenta la hiperglucemia estimulando el sistema beta-adrenérgico, con lo cual induce la liberación de epinefrina e inhibe la captación de glucosa por las células.

Farmacocinética

La vida media sérica del diazóxido en el perro es de unas 5 horas; se desconocen otros parámetros farmacocinéticos en esta especie. En las personas, el diazóxido sérico (a una dosis de 10 mg/kg, oral) alcanza niveles máximos a las 12 horas posadministración en cápsulas. Se ignora cuáles son los niveles sanguíneos requeridos para obtener los efectos hiperglucemiantes. Las máximas concentraciones de diazóxido se encuentran en los riñones, con niveles altos presentes también en hígado y glándulas adrenales. Aproximadamente el 90% se une a las proteínas plasmáticas; la droga atraviesa la placenta e ingresa en el SNC. No se sabe si se distribuye en la leche. El diazóxido es metabolizado parcialmente en el hígado y excretado como metabolitos y droga sin modificar por los riñones. La vida media sérica está prolongada en los pacientes con deterioro de la función renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El diazóxido no se utiliza en pacientes con hipoglucemia funcional o para el tratamiento de la hipoglucemia secundaria a sobredosis de insulina en pacientes diabéticos. A menos que las posibles ventajas superen a los riesgos, no se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad a los diuréticos tiacídicos.

Puesto que el diazóxido puede ocasionar retención de sodio y agua, se debe utilizar con prudencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad renal.

Efectos adversos

Cuando se emplea para tratar insulinomas en perros, las reacciones adversas reconocidas con mayor regularidad incluyen hipersalivación, anorexia, vómito y/o diarrea. Estos efectos pueden disminuir si se administra la droga con alimento. Otros efectos que pueden identificarse son taquicardia, anormalidades hematológicas (agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia), diabetes mellitus, cataratas (¿secundarias a hiperglucemia?) y retención de sodio y agua.

Administrándolo con comida o reduciendo temporalmente la

dosis se pueden controlar los efectos adversos gastrointestinales. Los efectos adversos se pueden observar con mayor facilidad en perros que tienen enfermedad hepática concurrente.

Los efectos adversos comunicados en hurones incluyen inapetencia, vómito, diarrea y mielosupresión.

La droga tiene un sabor muy amargo.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

No se sabe si ingresa en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda puede redundar en hiperglucemia y cetoacidosis graves. El tratamiento debe incluir insulina (véase monografía de Insulina) y terapia hidroelectrolítica. Se recomienda supervisión intensiva y prolongada.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo diazóxido, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALFA-ADRENÉRGICOS (como por ej., fenoxibenzamina). Pueden disminuir la efectividad del diazóxido para incrementar los niveles de glucosa.
- OTROS AGENTES HIPOTENSORES (por ej., hidralacina, prazosina). El diazóxido puede aumentar las acciones hipotensoras de otros agentes hipotensores.
- FENOTIACINAS (por ej., acepromacina, clorpromacina). Pueden favorecer los efectos hiperglucémicos del diazóxido.
- FENITOÍNA. El diazóxido puede aumentar el metabolismo o disminuir la unión a proteínas de la fenitoína.
- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LASTIACIDAS. Pueden potenciar los efectos hiperglucémicos del diazóxido oral. Algunos clínicos recomiendan usar hidroclorotiacida (2-4 mg/kg/día oral) en combinación con el diazóxido cuando éste es inefectivo por sí solo para aumentar la glucemia. Cuidado: puede ocurrir hipotensión.

Consideraciones de laboratorio

- El diazóxido causará resultados falsos negativos en las pruebas de estimulación con glucagón.
- El diazóxido puede desplazar a la bilirrubina de las proteínas plasmáticas

Posologías

■ CANINOS:

Para la hipoglucemia secundaria a tumores secretantes de células de los islotes.

- a) 10 mg/kg dividido en 2 tomas diarias, oral, con las comidas; se puede aumentar la dosis hasta 60 mg/kg para disminuir los signos de la hipoglucemia, si tal dosis es tolerada. (Lothrop, 1989)
- b) En un primer momento, 5 mg/kg oral, 2 veces por día; aumentar a un máximo de 30 mg/kg, oral, 2 veces por día hasta controlar los signos clínicos (Meleo y Caplan, 2000)
- c) Si después de frecuentes alimentaciones (4-6 pequeñas comidas por día) y de glucocorticoides (prednisona a 1,1-4,4

mg/kg/día) no se logra controlar la hipoglucemia o los perros desarrollan un aspecto "cushingoide", agregar diazóxido (reduciendo la dosis de prednisona si hay signos "cushingoides") a 10 mg/kg, en un comienzo, dividido en 2 tomas diarias. Se puede ir aumentando gradualmente la dosis hasta 60 mg/kg/día, según sea tolerada la droga, y agregar hidroclorotiacida 2-4 mg/kg/día (Feldman y Nelson, 1987c).

Para el tratamiento advuvante de la hipoglucemia secundaria a tumores secretantes de insulina no de las células de los islotes (tumores extrapancreáticos):

a) Diazóxido a 5-13 mg/kg oral, 3 veces por día (puede agregarse hidroclorotiacida a 2-4 mg/kg/día) (Weller, 1988).

FELINOS:

Para la hipoglucemia secundaria a los tumores secretantes de insulina de las células de los islotes:

a) Comenzar con 5 mg/kg oral, 2 veces por día; aumentar a un máximo de 30 mg/kg oral, 2 veces por día hasta controlar los signos clínicos (Meleo y Caplan, 2000).

HURONES:

Para la hipoglucemia secundaria a los tumores secretantes de insulina de las células de los islotes:

- a) Comenzar con 5 mg/kg oral, 2 veces por día; aumentar hasta un máximo de 30 mg/kg oral, 2 veces por día hasta controlar los signos clínicos. (Meleo y Caplan, 2000).
- b) 5 mg oral, 2 veces por día para comenzar; aumentar según sea necesario hasta 30 mg, 2 veces por día; Es costoso. Usar con prednisona (0,5-2 mg/kg oral o IM) (Williams, 2000).
- c) Después de la resección quirúrgica de nódulos pancreáticos o de una pancreatectomía parcial: la administración de prednisona a 0,5-2 mg/kg oral cada 12 horas controlará, en la mayoría de los casos, los signos clínicos leves a moderados. Comenzar con la dosis más baja y aumentarla gradualmente según necesidad. Agregar diazóxido cuando los signos clínicos no puedan ser controlados sólo con la prednisona. Comenzar con 5-10 mg/kg oral cada 12 horas. Al mismo tiempo se puede disminuir la dosis de la prednisona (Johnson, 2006c).

Controles

- Glucemia.
- Hemograma completo (al menos cada 3-4 meses).
- Examen físico (controlar los signos clínicos correspondientes a otros efectos adversos; véase descripción previa).

Información al cliente

■ Los clientes deben ser instruidos para estar atentos por la presentación de síntomas de hiper o hipoglucemia, sangrado anormal, alteraciones gastrointestinales, etc.

Ouímica/Sinónimos

Relacionado estructuralmente con los diuréticos de las tiacidas, el diazóxido se presenta como un polvo cristalino inodoro, blanco a blanco-cremoso, con un punto de fundición de unos 330 °C. Es casi insoluble a poco soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol.

El diaxóxido también se conoce como: NSC-64198, Sch-6783, SRG-95213, Eudemine®, Glicemin®, Hypertonalum®, Hyperstat IV®, Proglicem®, Sefulken® o Tensuril®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El diazóxido en cápsulas y suspensión oral se debe conservar a 2-30 °C y protegido de la luz. Evitar la congelación de las soluciones/suspensiones. No utilizar soluciones/suspensiones oscurecidas porque pueden ser subpotentes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Encontrar un provedor de la formulación oral de este medicamento puede ser un problema, y sólo se lo puede encontrar disponible en farmacias magistrales.

Diazóxido (inyectable): 15 mg/ml en ampollas de 20 ml; Hyperstat IV® (Schering); (Rx)

También está disponible en tabletas de 50 mg en el Reino Unido, como Eudemine® (Allan y Hanburys).

DICLAZURIL

Protazil®, Clinicox®

ANTIPROTOZOÁRICO

Consideraciones al recetar

- Aprobado en los EE.UU. para la mieloencefalitis protozoárica equina y como coccidiostático en pollos parrilleros.
- No se conoce bien cuál es el perfil de efectos adversos.

Usos/Indicaciones

El diclazuril está indicado para el tratamiento de la mieloencefalitis protozoárica equina causada por Sarcocystis neurona y como coccidiostático en pollos parrilleros.

El diclazuril podría ser útil en el tratamiento de la coccidiosis y de las infecciones por Neospora caninum y Toxoplasma en perros o gatos.

Farmacología/Acciones

Se cree que los antiprotozoarios de la clase triacina tienen como blanco al "plástido" corporal, una organela encontrada en los miembros del filum Apicomplexa, incluyendo Sarcocystis neurona. El mecanismo real de acción no está bien descrito. Los niveles in vitro requeridos (95%) para inhibir a Sarcocystis neurona son de alrededor de 1 ng/ml.

Farmacocinética

En los caballoos, la biodisponibilidad oral es 5%, aproximadamente. Los niveles en el líquido cefalorraquídeo equivalen al 1-5% de los encontrados en el plasma. La vida media de eliminación se prolonga (43-65 horas). Una dosis de 1 mg/kg/día debe dar un nivel plasmático promedio en estado estable de 2-2,5 mg/ml con los correspondientes niveles en líquido cefalorraquídeo de 20-70 ng/ml, lo que excede al valor de CI₉₅ in vitro (1 ng/ml).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La droga está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al diclazuril.

El uso seguro de Protazil® en caballos reproductores, duran-

te la preñez, la lactancia o bajo otros tratamientos, no ha sido evaluado.

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos en caballos no es bien conocido. En pruebas a campo no se pudieron atribuir efectos adversos a la droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

El fabricante menciona que el uso seguro de *Protazil*® en caballos reproductores, durante la preñez o la lactancia no ha sido evaluado.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se dispone de poca información pero la droga parece tener un gran margen de seguridad en los caballos normales. Caballos normales con una dosis de hasta 50 mg/kg/día (50 veces la recomendada) durante 42 días sólo desarrollaron efectos marginales (disminución de la ganacia de peso, aumento de la creatinina o del NUS).

Interacciones medicamentosas

No se observó ninguna. Los fabricantes mencionan que la seguridad del *Protazil®* con tratamientos concurrentes en caballos no ha sido evaluada.

Consideraciones de laboratorio

No se observó ninguna.

Posologías

EQUINOS:

a) Para el tratamiento de la mieloencefalitis protozoárica equina (S. neurona): usando los pellets orales con tasa dosificadora: 1 mg/kg durante 28 días. Si el peso del caballo marca una dosificación entre dos graduaciones de la tasa dosificadora, llenar la misma hasta el tope de la segunda marca (información en el prospecto del producto: Protazil® - Schering Plough).

CANINOSY FELINOS:

a) Para la coccidiosis: 25 mg/kg oral, 1 toma (Greene, Hartmann y col., 2006).

Controles

■ Eficacia clínica (examen neurológico).

Información al cliente

- Debe ser administrado a diario tal como se prescribe para que sea efectivo.
- No necesariamente hace que el caballo vuelva a ser "normal".

Química/Sinónimos

El diclazuril se presenta como un polvo blanco a amarillo claro. Es casi insoluble en agua y alcohol.

Puede también ser conocido como diclazurilo, diclazurilum, R 64433 y por los nombres comerciales *Clinicox®*, *Protazil®* y *Veccoxan®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El diclazuril en pellets debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Diclazuril (pellet orales) al 1,56% en recipientes con 900 mg y 9 kg; *Protazil*® (Schering Plough); (Rx). Aprobado para su uso en

caballos no destinados al consumo humano. Un cubo con 900 mg tratará a un caballo de 500 kg durante 28 días. **Nota:** en el momento de escribir esta monografía (verano del 2007), este producto estaba aprobado pero no era comercializado aún.

Diclazuril al 0,2% (alimento medicado) en envases de 22,5 kg; *Clinicox*® (Schering Plough). Aprobado para su uso en pollos parrilleros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DICLOFENAC SÓDICO

Surpass®

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- ▶ AINE aprobado para uso tópico en caballos, para el control local del dolor y la inflamación articulares.
- ▶ Parece ser bien tolerado a la dosis recomendada.

Usos/Indicaciones

La crema tópica para equinos (*Surpass*®) está aprobada para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis de las articulaciones tarsiana, carpiana, metacarpofalangiana, metatarsofalangiana e interfalángica proximal (corvejón, rodilla, menudillo, cuartilla), durante un período de hasta 10 días. A pesar de que, en teoría, el diclofenac podría ser utilizado por vía sistémica (oral) en otras especies veterinarias, hay otras alternativas aprobadas y más seguras.

Farmacología/Acciones

El diclofenac es un inhibidor inespecífico de la ciclooxigenasa (tanto de la COX-1 como de la COX-2). También puede tener cierto efecto inhibitorio sobre la lipooxigenasa. Al inhibir la COX-2, el diclofenac reduce la producción de prostaglandinas asociadas con dolor, hiperpirexia e inflamación.

Farmacocinética

Cuando el diclofenac se administra tópicamente a los caballos en forma de crema liposomal al 1%, se absorbe localmente, pero no se encontraron datos específicos de la biodisponibilidad. Los niveles máximos en el transudado tisular fueron de unos 80 ng/ml; los niveles permanecen aumentados desde 6 horas hasta al menos 18 horas posadministración. A las dosis recomendadas para el uso tópico de la crema, la mayor parte de la droga permanece en los tejidos correspondientes al punto de topicación, pero pueden presentarse niveles detectables en la circulación sistémica. En las personas, el diclofenac se une a las proteínas plasmáticas en más del 99%. Se metaboliza en el hígado y los metabolitos son excretados principalmente en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El diclofenac tópico no debe ser usado en caballos hipersensibles a la droga o a cualquier otro componente de la crema. No ha sido evaluado en caballos de menos de 1 año de edad.

Exceder la dosis recomendada o tratar múltiples articulaciones puede provocar efectos adversos.

Efectos adversos

La crema tópica en los caballos parece ser bien tolerada. Se ha registrado un caso equino que desarrolló colicos durante el tratamiento. Otros efectos adversos que pueden ser vistos incluyen

pérdida de peso, úlceras gástricas, diarrea o descarga uterina. En la base de datos de la FDA han sido registradas reacciones adversas locales (inflamación, edema, alopecía).

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad reproductiva para el uso tópico de diclofenac no ha sido investigada en caballos en apareamiento, preñados o lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se administra una sobredosis tópica en caballos, los efectos adversos que pueden ocurrir incluyen: pérdida de peso, úlceras gástricas, cólico, diarrea y descarga uterina. El tratamiento es de soporte.

Para los pequeños animales, hubo 255 exposiciones al diclofenac sódico registradas en el Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2000-2006. De estos casos, 241 fueron perros de los cuales 24 mostraron signos clínicos; 12 fueron gatos, ninguno de los cuales evidenció signos clínicos, y los restantes 2 casos fueron pájaros, los cuales tampoco manifestaron signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron vómitos, diarrea, diarrea hemorrágica, melena y polidipsia.

Este medicamento es un AINE. Como tal, la sobredois puede conducir a efectos gastrointestinales y renales. La descontaminación con eméticos y/o carbón activado es lo apropiado. Para las dosis con las que se esperan efectos gastrointestinales, se aconseja el uso de protectores gastrointestinales. Si también se aguardan efectos renales, se aconseja forzar la diuresis.

Interacciones medicamentosas

Cuando se usa por vía tópica a la dosis recomendada, no se han registrado interacciones medicamentosas en los caballos.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones de laboratorio ni se efectuaron consideraciones específicas.

Posologías

EQUINOS:

a) Para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis en tarso, carpo, nudos anterior y posterior y en la articulación interfalángica proximal usando Surpass® (crema para uso tópico): aplicar sobre una zona de 12,5 cm, 2 veces por día sobre la articulación afectada, durante un lapso de hasta 10 días. Usar guantes de goma y frotar contra los pelos que cubren la articulación hasta que la crema desaparezca. (Prospecto del producto; Surpass® - Idexx).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Los clientes deben ser instruidos para usar el producto siguiendo las instrucciones, sin aumentar la dosis (área aplicada) ni la duración (no exceder los 10 días), o podrán ocurrir efectos adversos.
- Los clientes deben usar guantes protectores (impermeables) cuando se aplica la crema.
- El medicamento tiene un prospecto con información para el cliente y éste debe ser entregado.

Química/Sinónimos

El diclofenac sódico, un AINE derivado del ácido fenilacético, se

presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino e higroscópico. Es a penas soluble en agua, soluble en alcohol y casi insoluble en cloroformo y éter.

El diclofenac también puede ser conocido como: GP-45840, diclofenacum o diclophenac; se encuentran muchas marcas comerciales disponibles fuera de los EE.UU.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que se indique lo contrario, los productos con diclofenac sódico se deben guardar en envases herméticos y protegidos de la luz. La crema al 1% disponible en el comercio (*Surpass*®) se debe guardar a temperaturas de hasta 25 °C; proteger del congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Diclofenac sódico (liposomal), en crema al 1% para uso tópico en tubos con 124 g; Surpass® (Idexx); (Rx). Aprobado para su uso en caballos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Diclofenac (tabletas): 50 mg (como sal potásica); Cataflam® (Novartis); genérico; (Rx).

Diclofenac (tabletas con liberación sostenida): 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg (como sál sódica); *Voltarem-XR*® (Novartis); genérico; (Rx).

Diclofenac sódico (gel): al 3% (1 g contiene 30 mg de diclofenac) con alcohol benzílico en 25 y 50 g; *Solaraze*® (SkyePharma); (Rx).

Diclofenac sódico/Misoprostol (tabletas); (cada tableta contiene un corazón con diclofenac sódico asociado con una cubierta entérica de misoprostol) 50 mg/200 μg misoprostol y 75 mg/200 μg; misoprostol; *Arthrotec*® (Searle); (Rx).

Diclofenac sódico también disponible como agente oftálmico tópico (véase Agentes oftálmicos, en el Apéndice).

DICLORFENAMIDA

Daranide®

INHIBIDOR DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Consideraciones al recetar

- Usado, principalmente, para el glaucoma de ángulo abierto
- Contraindicado en pacientes con importante insuficiencia hepática, renal, pulmonar o adrenocortical, hiponatremia, hipopotasemia, acidosis hiperclorémica o desequilibrio electrolítico.
- Administrar las dosis orales junto con alimento cuando se presenta malestar gastrointestinal.
- Controlar el glaucoma mediante tonometría; supervisar los electrólitos.
- ▶ La disponibilidad es un factor a considerar; puede ser necesario obtenerla en farmacias magistrales.

Usos/Indicaciones

La diclorfenamida se usa para el tratamiento médico del glaucoma. Debido a que la disponibilidad es un factor a considerar y a los efectos tóxicos asociados con el tratamiento sistémico, los oftalmólogos humanos (y los veterinarios) están usando inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía tópica (por ej., dorsolamida o brinzolamida) en lugar de acetazolamida, diclorfenamida o metazolamida.

Farmacología/Acciones

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan por medio de la inhibición reversible no competitiva de la enzima anhidrasa carbónica. Esto reduce la formación de hidrógeno y de iones bicarbonato a partir del dióxido de carbono y reduce la disponibilidad de estos iones para el transporte activo hacia las secreciones corporales.

Los efectos farmacológicos de estos productos incluyen la disminución de la formación del humor acuoso, reduciendo así la presión intraocular; aumento de la secreción tubular renal de sodio y potasio y, en mayor extensión, bicarbonato, lo que conduce a un aumento de la alcalinidad y el volumen de la orina; y actividad anticonvulsivante, la cual es independiente de sus efectos diuréticos (este mecanismo no es comprendido en su totalidad, pero puede obedecer a la anhidrasa carbónica o a un efecto de acidosis metabólica).

Farmacocinética

La farmacocinética de este agente no ha sido aparentemente estudiada en los animales domésticos. Un informe (Roberts, 1985) menciona que después de una dosis de 2,2 mg/kg, el inicio de acción es a los 30 minutos, la efectividad máxima se produce en 2-4 horas, y la duración de acción es 6-12 horas en los pequeños animales.

Contraindicciones/Precauciones/Advertencias

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica están contraindicados en los pacientes con grave insuficiencia hepática (puede precipitar un coma hepático), renal o adrenocortical, hiponatremia, hipopotasemia, acidosis hiperclorémica o desequilibrio electrolítico. No se deben usar en pacientes con grave obstrucción pulmonar incapaces de aumentar la ventilación alveolar, o en aquellos que son hipersensibles a la droga. El uso por largo plazo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, crónico y no congestivo, ya que puede ocurrir el cierre del ángulo y la droga puede enmasacarar el cuadro al disminuir la presión intraocular.

Efectos adversos

Los posibles efectos adversos que se pueden observar incluyen alteraciones gastrointestinales, efectos sobre el SNC (sedación, depresión, excitación, etc.) efectos hematológicos (mielosupresión), efectos renales (cristaluria, disuria, cólico renal, poliuria), hipopotasemia, hiperglucemia, hiponatremia, hiperuricemia, insuficiencia hepática, efectos dermatológicos (erupciones, etc.) y reacciones de hipersensibilidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay información fácilmente disponible sobre sobredosificación con esta droga. Se sugiere controlar los electrólitos séricos, los gases en sangre, el estado de volumen y el estado neurológico central durante una sobredosis aguda. Hacer un tratamiento sintomático y de soporte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo diclorfenamida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. La orina alcalina causada por la diclorfenamida puede disminuir la excreción.
- ASPIRINA (u otros salicilatos). Aumenta el riesgo del acúmulo de diclorfenamida y su toxicidad; incrementa el riesgo de acidosis metabólica; la diclorfenamida aumenta la excreción de salicilatos.
- DIGOXINA. Ya que la diclorfenamida puede causar hipopotasemia, aumenta el riesgo de toxicidad.
- INSULINA. Rara vez, los inhibidores de la anhidrasa carbónica interfiren con los efectos hipoglucémicos de la insulina.
- METENAMINA. La diclorfenamida puede anular los efectos en la
- DROGAS QUE ALTERAN EL POTASIO (corticosteroides, anfotericina B, corticotropina u otros diuréticos). Su uso concomitante puede exacerbar la depleción de potasio.
- FENOBARBITAL. Aumenta la excreción urinaria y puede reducir los niveles de fenobarbital.
- PRIMIDONA. Disminuye la concentración de primidona.
- QUINIDINA. La orina alcalina causada por la diclorfenamida puede disminuir su excreción.

Consideraciones de laboratorio

- Por medio de la alcalinización de la orina, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar resultados falsos positivos en la determinación de la proteína urinaria usando el reactivo azul de bromfenol (Albustix®, Albutest® o Labstix®), ácido sulfosalicílico (Bumintest®, Reactivo de Exton), prueba del anillo por ácido nítrico, o métodos que utilizan calor y ácido acético.
- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden disminuir la captación de yodo por parte de la glándula tiroidea en los pacientes hipertiroideos o eutiroideos.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante del glaucoma:

- a) 2,2-4,4 mg/kg oral, 2-3 veces por día (cada 8-12 horas) (Nasisse, 2005; Miller, 2005).
- b) 10-15 mg/kg/día dividido en 2-3 tomas diarias (Brooks,
- c) 2-5 mg/kg cada 8-12 horas (Wilkie, 2003).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante del glaucoma:

- a) 0,5-1,5 mg/kg oral, 2-3 veces por día (Powell, 2003).
- b) 1-2 mg/kg oral, cada 8-12 horas (Miller, 2005).

Controles

- Presión intraocular/tonometría.
- Electrólitos séricos.
- Datos basales con hemograma completo y revaluación periódica si usa a largo plazo.
- Otros efectos adversos.

Información al cliente

- Si ocurre malestar gastrointestinal, dar el producto con alimento.
- Notificar al veterinario si se produce un sangrado anormal o formación de moretones, o si el animal evidencia temblores musculares o erupción cutánea.

Ouímica/Sinónimos

La diclorfenamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino con un rango de fusión de 235-240 °C y un pK_a de 7,4-8,6. Es muy poco soluble en agua y es soluble en alcohol.

La diclorfenamida también se conoce como: diclofenamidum, Antidrasi®, Fenamide®, Glaucol®, Glauconide®, Glaumid®, Oralcon®, Oratrol® o Tensodilen®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas para uso oral se deben mantener en envases bien cerrados y a temperatura ambiente. Las tabletas comerciales tienen una fecha de vencimiento de 5 años posterior a su fecha de elaboración.

Formulación/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

La disponibilidad de la diclorfenamida es un punto a considerar y puede no estar disponible en el comercio; si es así, contactar con una farmacia magistral para mayor información.

DICLORVOS

Argard®

ANTIPARASITARIO ORGANOFOSFORADO

Consideraciones al recetar

- Organofosforado para uso oral como antiparasitario (principalmente de parásitos redondos) en cerdos y como ectoparasitario en pequeños animales.
- Contraindicaciones: drogas anticolinesterasa; no permitir el acceso de las aves de corral al alimento medicado o las excreciones de los animales tratados.
- Efectos adversos (relacionados con la dosis): vómitos, temblores, bradicardia, angustia respiratoria, hiperexcitabilidad, salivación y diarrea.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El diclorvos es efectivo en el cerdo contra áscaris, trichuris, Ascarops strongylina y Oesophagostomum spp.

El diclorvos se utiliza como un ectoparasitario para los pequeños animales. También se emplea como atomizador ambiental para controlar la población de moscas.

En los caballos, el diclorvos está aprobado como efectivo para el tratamiento y el control de reznos, oxiuros, parásitos sanguíneos grandes y pequeños y los grandes parásitos redondos, pero en la actualidad no hay en los EE.UU. un producto para uso sistémico en los equinos.

El diclorvos está disponible para uso interno en perros y gatos para el tratamiento de los parásitos redondos y anquilóstomos, aunque en nuestros días el producto no se comercializa, ya que los antihelmínticos nuevos son más seguros y más efectivos y han remplazado al diclorvos.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros organofosforados, el diclorvos inhibe la acetilcolinesterasa interfiriendo con la transmisión neuromuscular en los parásitos susceptibles.

Farmacocinética

No se encontró información específica para este agente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Para el producto (Atgard®) para uso en cerdos no hay contraindicaciones absolutas en el prospecto, pero no se debe emplear dentro de un lapso de pocos días de haber utilizado un inhibidor de la colinesterasa (droga, pesticida o químico). No se debe permitir el acceso de las aves de corral al alimento medicado o las excreciones de los animales tratados.

El medicamento o el alimento medicado no utilizado debe ser enterrado a una profundidad de 50 cm y cubierto de forma tal que ningún otro animal pueda tener acceso al mismo.

Evitar el contacto con la piel y mantenerlo fuera del alcance de los niños.

Efectos adversos

Cuando se usa en la forma aprobada, no hay efectos adversos enunciados en el prospecto para los cerdos. Por lo general, los efectos adversos se relacionan con la dosis y pueden incluir a aquellos anunciados en la sección Sobredosificación/Toxicidad aguda.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los estudios realizados en las especies de interés no han demostrado efectos teratogénicos a las dosis usuales. En los cerdos, no se han observado efectos en la capacidad o rendimiento reproductivos o en la sobrevida de las crías.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Si ocurre una sobredosis, puede evidenciarse vómitos, temblores, bradicardia, angustia respiratoria, hiperexcitabilidad, salivación y diarrea. La atropina (véanse monografías Atropina y Pralidoxima para más información) puede ser un antídoto. Se debe evitar el uso de succinilcolina, teofilina, aminofilina, reserpina o depresores respiratorios (por ej., narcóticos, fenotiacínicos) en los pacientes con intoxicación por organofosforados. Si la ingestión ocurre en personas, contactar con un centro de intoxicación, un médico o una sala de emergencia hospitalaria.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo diclorvos, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ACEPROMACINA (u otros fenotiacínicos). No deben ser administrados dentro del mes de una desparasitación con organofosforados, ya que sus efectos pueden ser potenciados.
- ANTICOLINESTERASAS (por ej., neostigmina, fisostigmina y piridostigmina). Evitar su uso junto con organofosforados, ya que las primeras inhiben la colinesterasa
- DMSO. Debido a sus efectos anticolinesterasa, evitar su uso junto con organofosforados.
- MORFINA. Evitar su uso cuando se emplean organofosforados, ya que pueden inhibir la colinesterasa.

- PAMOATO (o tartrato) DE PIRANTEL. Los efectos adversos se pueden intensificar si se usan en forma concomitante con un organofosforado.
- SUCCINILCOLINA. Los pacientes que reciben antihelmínticos organofosforados no deben recibir succinilcolina u otros relajantes musculares depolarizantes durante al menos 48 horas.

Posologías

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: colgar 5 cm de una tira de diclorvos de 15 cm (por ej., Vapona No Pest Strip) por encima de las jaulas durante 24 horas, 2 veces por semana durante 3 semanas (Anderson, 1994; Adamcak y Otten, 2000), o colgarlo en la habitación durante 24 horas, 1 vez a la semana durante 6 semanas, o colocar 2,54 cm² en la jaula, por 24 horas, 1 vez por semana, durante 6 semanas, o colocar 2,54 cm² en la jaula por 24 horas, 1 vez por semana durante 6 semanas (Adamcak y Otten, 2000).

CERDOS:

a) Para Atgard® Swine Wormer: la dosificación para cerdos se lleva a cabo agregando la droga al alimento (seco o tipo desmenuzado). Las cantidades específicas de alimento por paquete dependen del peso del cerdo. Véase el prospecto del producto para recomendaciones específicas.

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Mantener fuera del alcance de los niños. El manejo de las preparaciones líquidas de diclorvos (por ej., atomizadores ambientales) debe efectuarse con extremo cuidado; ¡seguir las instrucciones del prospecto!
- Los pellets orales no son digestibles y pueden ser vistos en las heces de los animales.

Químicos/Sinónimos

El diclorvos, un insecticida organofosforado, también se conoce como: 2,2,-diclorovinil dimetil fosfato DDVP, NSC-6738, OMS-14, SD-1750, Atgard® o Ravap E.C.®.

Almacenamiento/Estabilidad

Atgard® debe ser almacenado a menos de 25 °C (80 °F). El diclorvos agregado al alimento no se debe conservar a temperaturas inferiores a las de congelamiento. El diclorvos es sensible a la hidrólisis si se expone a humedad o agentes oxidantes.

Dosificaciones/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Diclorvos (aditivo para alimento): Atgard® C (Boerhinger Ingelheim) (venta libre); Atgard® Swine Wormer (Boerhinger Ingelheim) (venta libre). Cuando se usa en la forma aprobada no requiere tiempo de retiro previo a faena en los cerdos.

Diclorvos con tetraclorvinfos (Rabon®), (insecticida ambiental y tópico): Ravap E. C.® (Boerhinger Ingelheim) (venta libre).

El diclorvos también puede ser encontrado en productos insecticidas ambientales.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DICLOXACILINA SÓDICA

Dynapen®

PENICILINA ANTIESTAFILOCÓCCICA

Consideraciones al recetar

- Penicilina isoxazólica (antiestafilocóccica) para uso oral.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a las penicilinas; no usar medicamentos orales en pacientes en estado crítico.
- Los efectos adversos más predominantes son de naturaleza gastrointestinal.
- ▶ Se la debe administrar por vía oral con mucha frecuencia (cada 6-8 horas); su costo y eficacia y la colaboración del propietario son puntos a considerar.

Usos/Indicaciones

El uso veterinario de la dicloxacilina ha sido principalmente en el tratamiento oral de infecciones óseas, cutáneas y de otros tejidos blandos en los pequeños animales cuando se han aislado a estafilococos productores de penicilinasas. Debido a su baja biodisponibilidad oral y su corta vida media, usualmente se emplean otras drogas con buena cobertura contra estafilococos.

Farmacología/Acciones

La cloxacilina, la dicloxacilina y la oxacilina tienen espectros de acción casi idénticos y se las puede considerar terapéuticamente equivalentes cuando se compara su actividad in vitro. Estas penicilinas resistentes a las penicilinasas tienen un espectro de acción más estrecho que las penicilinas naturales. Su eficacia antimicrobiana está dirigida directamente contra las cepas de cocos grampositivos (en particular Staphylococcus spp) que producen penicilinasas. En ocasiones se denominan penicilinas antiestafilocóccicas. Se ha documentado la existencia de cepas de Staphylococcus que son resistentes a estas drogas (también denominados Staphylococcus meticilinarresistentes) pero estos microorganismos no han sido un problema importante en medicina veterinaria. A pesar de que esta clase de penicilinas tienen actividad contra algunas otras bacterias grampositivas y gramnegativas aeróbicas y anaeróbicas, otros antibióticos (penicilinas y otros) suelen ser una mejor elección. Las penicilinas resistentes a las penicilinasas son inactivas contra Rickettsia, micobacterias, hongos, Mycoplasma y virus.

Farmacocinética

La dicloxacilina sólo está disponible en formulaciones para uso oral. La dicloxacilina sódica es resistente a la inactivación por ácido en el intestino, pero sólo se absorbe en parte. La biodisponiblidad después de la administración oral en perros sólo es de alrededor del 23% y en las personas se ha documentado un rango de 35-76%. Si se administra con alimento, disminuye tanto la proporción como la extensión de la absorción.

La droga se distribuye en hígado, riñones, hueso, bilis, y líquidos pleural, sinovial y ascítico. Sin embargo, un fabricante menciona que los niveles de la droga que se alcanzan en el líquido ascítico no son clínicamente terapéuticos. Al igual que otras penicilinas, sólo una mínima cantidad se distribuye en el líquido cefalorraquídeo. En las personas, aproximadamente el 95-99% de la droga está unida a las proteínas plasmáticas.

La dicloxacilina es parcialmente metabolizada a metabolitos activos e inactivos. Estos metabolitos y el compuesto original se excretan con rapidez por orina a través de mecanismos de filtración glomerular y secreción tubular. Una pequeña cantidad de la droga también se excreta por heces a través de la vía biliar. La vida media sérica en las personas con función renal normal varía de 24 a 48 minutos. En los perros, se ha documentado una vida media de eliminación de 20-40 minutos a 2,6 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este grupo de drogas. Debido a que puede haber reacción cruzada, las penicilinas se deben usar con cuidado en aquellos pacientes en los que se ha documentado hipersensibilidad a otros beta-lactámicos (por ej., cefalosporina, cefamicina, carbapenem).

No administrar antibióticos sistémicos por vía oral en aquellos pacientes con septicemia, shock u otro estado grave, ya que la absorción del medicamento a través del tracto gastrointestinal puede estar significativamente demorada o disminuida. Para estos casos se prefiere el uso de la vía parenteral (preferentemente IV).

Efectos adversos

Los efectos adversos con las penicilinas no suelen ser importantes y tienen una tasa de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad (no relacionadas con la dosis) pueden ocurrir con estos agentes y se pueden manifestar como erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia o anafilaxia completa. En las personas se ha estimado que el 1-15% de los pacientes hipersensibles a las cefalosporinas también lo serán a las penicilinas. La incidencia de esta reacción cruzada en los pacientes veterinarios es desconocida.

Cuando se administran por vía oral, las penicilinas pueden causar efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea). Debido a que las penicilinas también pueden alterar la flora intestinal, puede ocurrir una diarrea asociada con antibióticos y, además, de la proliferación de bacterias resistentes en el colon (superinfección).

La neurotoxicidad (por ej., ataxia en los perros) ha sido asociada con dosis muy altas o uso muy prolongado. Aunque las penicilinas no se consideran hepatotóxicas se ha registrado una elevación de las enzimas hepáticas. Otros efectos descritos en los perros incluyen taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas atraviesan la placenta y su uso seguro durante la preñez no se ha establecido con firmeza, pero no hay documentación sobre problemas teratogénicos asociados con ellas. Sin embargo, se deben usar sólo cuando los posibles beneficios superen a los riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso; pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos durante la gestación (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

La dicloxacilina se distribuye en la leche. Aunque no se puede aseverar su seguridad (puede alterar la flora intestinal neonatal o causar hipersensibilidad), es poco probable que posea mucho riesgo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda de penicilina por vía oral es poco probable que cause problemas significativos más allá de malestar gastrointestinal; sin embargo, es posible el desarrollo de otros efectos (véase Efectos adversos). En las personas, dosis muy altas de penicilinas parenterales, en especial en pacientes con enfermedad renal, han inducido efectos neurológicos centrales.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dicloxacilina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Hay evidencia in vitro de sinergismo con la dicloxacilina contra cepas de S. aureus.
- CICLOSPORINA. La dicloxacilina puede reducir los niveles.
- PROBENECIDA. Bloquea de manera competitiva la secreción tubular de la dicloxacilina aumentando, de esta forma, los niveles séricos y la vida media sérica.
- TETRACICLINAS. Muestra antagonismo, en teoría; no suele recomendarse el uso conjunto de estas drogas.
- WARFARINA. La dicloxacilina puede causar disminución de la eficacia de la warfarina.

Consideraciones de laboratorio

■ Al igual que las penicilinas y otros beta-lactámicos, pueden inactivar a los aminoglucósidos in vitro (e in vivo, en pacientes con insuficiencia renal), y se puede observar una falsa disminución de la concentración sérica de aminoglucósidos, si el paciente también está recibiendo antibióticos beta-lactámicos y se almacena el suero previo al análisis. Si la evaluación va a ser demorada, se recomienda congelar las muestras y, si es posible, tomar la muestra cuando la concentración de beta-lactámicos esté en su punto más bajo.

Posologías

CANINOSY FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones localizadas en tejidos blandos o piel causadas por bacterias susceptibles (no productoras de beta-lactamasas): 25 mg/kg cada 6 horas durante 14-84 días (Greene, Hartmann y col., 2006).
- b) 27,5-33 mg/kg oral cada 8 horas (Aronson y Aucoin, 1989)
- c) Para infecciones dermatológicas en perros: 22 mg/kg oral cada 8 horas (White, 2003a).
- d) Para infecciones cutáneas recurrentes en perros: 20-30 mg/kg oral, 3 veces por día; la presencia de alimento puede disminuir la absorción (Logas, 2005b).

Debido a que, por lo general, las penicilinas tienen mínima toxicidad asociada con su uso, el control de la eficacia suele ser todo lo requerido, a menos que se desarrollen signos de toxicidad. Los niveles séricos y terapéuticos de la droga no son rutinariamente evaluados en estos agentes.

Información al cliente

- Los propietarios deben ser instruidos para dar las penicilinas orales a los animales con el estómago vacío, a menos que se esté usando amoxicilina o si ocurren efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos).
- Hay que poner énfasis en la colaboración por parte del propietario para cumplir con el esquema de administración.
- Las suspensiones orales reconstituidas deben mantenerse en la heladera y descartarse a los 14 días.

Ouímica/Sinónimos

La dicloxacilina sódica, una penicilina isoxazólica, es una penicilina semisintética resistente a las penicilinasas. Está disponible en el comercio como una sal sódica monohidrato que se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino, libremente soluble en agua y con un pK_a de 2,7-2,8. Un mg de dicloxacilina sódica contiene no menos de 850 µg de dicloxacilina.

La dicloxacilina sódica también puede ser conocida como: dicloxacilin sodium, diclorfenilmetil isoxazolil penicilina sódica, metildiclorofenil isoxazolil penicilina sódica, dicloxacilinum natricum o P-1011; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

La dicloxacilina sódica en cápsulas debe ser almacenada a temperaturas inferiores a 40 °C y preferiblemente a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estados de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dicloxacilina sódica (cápsulas): 250 mg y 500 mg; genérico; (Rx).

DIETILCARBAMACINA, CITRATO DE

Hetrazan®, DEC

Consideraciones al recetar

- Antiparasitario derivado de la piperacina usado para la prevención diaria de las filarias cardíacas; en dosis más altas puede actuar contra otros parásitos.
- No hay preparaciones comerciales aprobadas para uso veterinario en los EE.UU.
- ▶ Contraindicaciones: perros con microfilarias.
- Efectos adversos: con poca frecuencia se observan efectos gastrointestinales; el producto combinado con oxibendazol (no se comercializa más) fue implicado como causa de hepatopatías en perros.

Usos/Indicaciones

En una época fue el agente de referencia para la profilaxis de la filariasis cardíaca en perros, pero su formulación veterinaria oral ya no se comercializa más en los EE.UU. Es un producto aprobado para la prevención de la filariasis cardíaca (*D. immitis*) y/o el tratamiento de la ascariasis en caninos. La droga también se utiliza en los hurones y los animales de zoológico susceptibles a la filariasis cardíaca.

La dietilcarbamacina se emplea en dosis más altas como tratamiento alternativo para otros muchos parásitos (véase Posologías). Algunos productos fueron aprobados para su uso en gatos, para el tratamiento de la infección por áscaris.

En los felinos, la dietilcarbamacina puede ayudar a aliviar el curso de la infección por el virus de la leucemia felina (ViLeF), impidiendo el desarrollo del linfoma.

En el Reino Unido, la dietilcarbamacina se usa como un producto inyectable para el control de la bronquitis parasitaria (*Dictyocaulus viviparous*) en ovinos y bovinos.

En las personas, esta droga está indicada como filaricida para el tratamiento de Wucheria bancrofti, Brugia malayi, Loa loa y Onchocerca volvulus.

Farmacología/Acciones

El mecanismo exacto por el cual la dietilcarbamacina ejerce su acción antifilaricida (estadios larvarios tempranos de *D. immitis*) y sus efectos antinematodos no se comprenden con claridad. Se cree que actúa sobre el sistema nervioso de los parásitos, en una forma similar al ácido nicotínico, paralizándolos. La dietilcarbamacina también ejerce efectos inmunomoduladores por medio de mecanismos desconocidos.

Farmacocinética

La dietilcarbamacina se absorbe con rapidez después de la administración oral, alcanzando una concentración máxima en suero a las 3 horas, aproximadamente. La droga se distribuye en todos los tejidos y órganos, excepto el tejido adiposo. Es metabolizada con prontitud y se excreta principalmente en la orina (70% de la dosis dentro de las 24 horas) como metabolitos o como droga sin modificar (10-25% de la dosis).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La dietilcarbamacina está contraindicada en los perros con microfilaria, ya que puede ocurrir una reacción similar a un shock. Este efecto puede ser visto sólo en el 0,3-5% de los perros, pero la posible gravedad de la reacción excluye su uso en todos los caninos con microfilarias. Aquellos que están libres de parásitos adultos y de microfilarias pueden comenzar a recibir dietilcarbamacina como profilaxis. La detección de microfilarias en perros que han sido sometidos a tratamiento adulticida y microfilaricida y que están recibiendo dietilcarbamacina como profilaxis obliga a suspender la administración de esta última droga hasta que las microfilarias sean eliminadas.

La dietilcarbamacina ha causado problemas de infertilidad en los caninos machos, pero es un efecto poco frecuente. Estudios controlados no han encontrado efectos adversos sobre el volumen, el pH, el recuento y la motilidad celular del semen.

Efectos adversos

Cuando se la utiliza en la forma recomendada para la profilaxis de la filariasis cardíaca, los efectos adversos con esta droga son muy poco frecuentes. Algunos perros desarrollan diarrea o vómitos mientras están recibiendo la droga, lo que obliga a suspenderla. Los efectos gastrointestinales son más predominantes cuando se usan dosis más altas para el tratamiento contra los áscaris u otros parásitos susceptibles. Administrándola con el alimento o inmediatamente después de las comidas, los efectos gastrointestinales pueden disminuir. Hay informes sobre el desarrollo de erupciones asociadas con la droga en perros.

En los perros positivos a microfilaria que están recibiendo dietilcarbamacina se puede observar el desarrollo de una reacción anafilactoidea dentro de los 20 minutos de haber administrado la droga. Los sistemas afectados o los signos clínicos observados pueden incluir efectos gastrointestinales (salivación, diarrea, emesis), efectos sobre el SNC (depresión, ataxia, postración, letargo), shock (membranas mucosas pálidas, pulso débil, taquicardia, disnea), efectos hepáticos (aumento de las enzimas hepáticas) o coagulación intravascular diseminada. Por lo general, la reacción alcanza su máximo dentro del lapso de 1-2 horas posteriores a la administración y puede ocurrir la muerte. El tratamiento es, básicamente, de sostén, usando fluidoterapia y corticosteriodes por vía intravenosa.

Se ha informado que los gatos desarrollan daño hepático con el uso de esta droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

La dietilcarbamacina por sí sola es segura para usar en perras preñadas durante todo el período gestacional. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto; pero no hay estudios adecuados en personas, o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se considera que la dietilcarbamacina es un compuesto relativamente no tóxico, pero no se encontraron datos cuantitativos acerca de su toxicidad. En los perros, grandes sobredosis producen, en la mayoría de los casos, vómitos o depresión. Ante una gran ingestión, se podrían considerar la inducción del vómito o la reducción de la absorción (carbón activado, catárticos). Los signos clínicos, si ocurren, deben ser manejados por medio de tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o los animales que están recibiendo dietilcarbamacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ OTROS COMPUESTOS SIMILARES A LA NICOTINA (por ej., pirantel, morantel, levamisol). Si se usan con diteilcarbamacina, otros compuestos similares a la nicotina podrían, en teoría, aumentar los efectos tóxicos de cada agente; usar junto con la dietilcarbamacina sólo con intensificación del control.

Posologías

CANINOS:

Para la profilaxis de la filariasis cardíaca:

- a) 6,6 mg/kg oral, 1 vez por día, antes de producirse la infección y 60 días después de la última exposición a mosquitos. En los perros que se vuelven microfilarémicos mientras están recibiendo dietilcarbamacina, ésta se puede continuar, pero sin interrumpir la terapia diaria (Knight, 1988).
- b) 6,6 mg/kg oral por día, comenzando en la estación del mosquito y hasta 2 meses después. En aquellas áreas donde el mosquito está activo todo el año, el producto debe ser administrado en un esquema anual. Es necesario volver a evaluar al animal 3 meses después de haber comenzado el tratamiento y luego cada 6 meses en busca de microfilarias (Todd, Paul y DiPietro, 1985).

- c) 2,5-3 mg/kg oral por día; comenzar antes de la temporada del mosquito (Rawlings y Calvert, 1989).
- d) 5-7 mg/kg/día oral. Comenzar antes de que la infección sea probable y continuar hasta 60 días después de la estación del mosquito. Algunas áreas requerirán un tratamiento anual (Calvert y Rawlings, 1986).

Para el tratamiento de parásitos susceptibles (más allá de las filarias cardíacas, pero no debe usarse en paciente positivos a microfilaria):

- a) Para los áscaris: 55-110 mg/kg oral; puede ser usado como preventivo para la ascariasis a una dosis de 6,6 mg/kg/día oral (Todd,Paul y DiPietro, 1985).
- b) Para vermes pulmonares (*Crenosoma vulpis*): 80 mg/kg oral cada 12 horas, durante 3 días (Todd, Paul y DiPietro, 1985).

FELINOS:

 a) Para los áscaris: 55-110 mg/kg oral (Todd, Paul y DiPietro, 1985).

HURONES:

a) Para la profilaxis de la filariasis cardíaca: 5,5 mg/kg oral 1 vez por día (Randolph, 1986).

BOVINOS:

a) Para el tratamiento de los estadios tempranos de la infestación por *Dictyocaulus viviparous*: 22 mg/kg IM durante 3 días consecutivos; o 44 mg/kg IM una aplicación. (Nota: la dietilcarbamacina está disponible en el Reino Unido en una formulación inyectable que contiene 400 mg/ml pero esta formulación no está aprobada en los EE.UU.) (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

Controle

- Buscar microfilarias cuando se usa este tratamiento profiláctico.
- Eficacia clínica, cuando se emplea como antihelmíntico.

Información al cliente

- Dar todas las dosis según se indique.
- Los perros deben ser controlados en busca de microfilarias antes de recomenzar el tratamiento con dietilcarbamacina en la primavera. Aquellos que están recibiendo esta droga en un esquema anual deben ser controlados cada 6 meses.

Química/Sinónimos

El citrato de dietilcarbamacina es un derivado de la piperacina que se presenta como un polvo cristalino blanco ligeramento higroscópico, inodoro o con leve olor, y su punto de fusión es de 138 °C aproximadamente. Es muy soluble en agua y poco soluble en alcohol (1 g en 35 ml).

El citrato de dietilcarbamacina también puede ser conocido como: citrato ácido de dietilcarbamacina, diethylcarbamazini citras, ditrazini citras, RP-3799, Banocide®, Diethizine®, Filarcidan®, Hetrazan® o Notezine®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante especifique lo contrario, los productos con dietilcarbamacina se deben almacenar en envases herméticos, a temperatura ambiente y protegidos de la luz.

Formas posológicas/Estado de regulación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en los EE.UU.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dietilcarbamacina, citrato de (tabletas): 50 mg; Hetrazan®

(Wyeth-Ayerst); (Rx). **Nota:** Este producto está disponible sin cargo para uso compasivo en personas.

DIETILESTILBESTROL (DES)

AGENTE HORMONAL

Consideraciones al recetar

- Estrógeno sintético usado en perros principalmente para la incontinencia que responde a estrógenos y para otras indicaciones de los estrógenos (hipertrofia prostática, inducción del estro, etc.).
- Prohibido su uso en animales destinados a consumo humano.
- **▶** Teratogénico.
- Muchos posibles efectos adversos: discrasias sanguíneas, efectos gastrointestinales, hiperplasia endometrial quística y piómetra (hembras no castradas), feminización (en machos) y neoplasias.
- La disponibilidad es un punto a considerar; debe ser obtenido en una farmacia magistral.

Usos/Indicaciones

El dietilestilbestrol ha sido usado en la incontinencia que responde a estrógenos en las perras castradas y para el tratamiento médico de la hipertrofia prostática benigna en los perros. También se ha empleado para la prevención de la preñez después de un apareamiento no deseado en perras y gatas. Su uso como única droga ante un apareamiento no deseado es controvertido ya que su eficacia está en duda. El dietilestilbestrol se usa en caninos para el tratamiento de ciertas neoplasias que responden a los estrógenos (véanse Farmacología y Posologías). El uso de este producto para estas alteraciones es controvertido debido a los riesgos asociados con el tratamiento.

Farmacología/Acciones

Los estrógenos son necesarios para el normal crecimiento y desarrollo de los órganos sexuales femeninos y, en algunas especies, contribuyen al desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias. Los estrógenos causan aumento de la altura celular y de las secreciones a nivel de la mucosa cervical, engrosamiento de la mucosa vaginal, proliferación endometrial y aumento del tono uterino.

Los estrógenos tienen efectos sobre el esqueleto. Aumentan los depósitos de calcio, aceleran el cierre epifisario y aumentan la formación de hueso. Además, tienen un ligero efecto anabólico y pueden aumentar la retención de sodio y agua.

Los estrógenos afectan la liberación de gonadotropinas desde la pituitaria, lo que causa inhibición de la lactación, la ovulación y la secreción de andrógenos.

Los estrógenos en exceso demoran el transporte del ovocito e impiden que éste alcance el útero en el momento apropiado para la implantación. El dietilestilbestrol también tiene actividad antineoplásica contra algunos tipos de neoplasias (por ej., adenoma de glándulas perianales e hiperplasia prostática). Afecta el ARNm y la síntesis de proteínas en el núcleo de la célula, y es inespecífico del ciclo celular.

Se piensa que el mecanismo de acción para la incontinencia que responde a los estrógenos es por medio del aumento de la sensibilidad del esfínter a la norepinefrina.

Farmacocinética

El dietilestilbestrol se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal en los animales monogástricos. Es lentamente metabolizado en el hígado, principalmente a la forma glucurónido, y luego se excreta por orina y heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El uso de dietilestilbestrol en animales destinados al consumo está prohibido por la FDA.

Debido a los posibles efectos sobre la médula ósea, se lo debe usar con mucho cuidado en pacientes con anemias o leucopenias preexistentes. Está contraindicado en hembras con neopalsias sensibles a los estrógenos.

Efectos adversos

A pesar de que los efectos adversos asociados al tratamiento con estrógenos pueden ser importantes (véase más adelante) en los pequeños animales, cuando el dietilestilbestrol se usa para la incontinencia que responde a estrógenos a la dosis efectiva más baja suele ser bien tolerado.

En los gatos y los perros, se considera que los estrógenos son tóxicos para la médula ósea y pueden causar discrasias sanguíneas. Éstas son más prevalentes en los animales gerontes y si se utilizan las dosis más altas. En un primer momento, se observa trombocitosis y/o leucocitosis, pero se desarrollará gradualmente trombocitopenia/leucopenia. Los cambios en los frotis de sangre periférica pueden ser aparentes dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de los estrógenos. La intoxicación crónica con estrógenos se caracteriza por anemia normocrómica normocítica, trombocitopenia y neutropenia. La mielosupresión puede ser transitoria y comenzar a resolverse a los 30-40 días, o puede persistir o progresar a una anemia aplásica mortal. En los gatos, la dosis de 2,2 mg/kg/día ha causado la muerte secundaria a mielosupresión.

Los estrógenos pueden inducir neoplasia mamaria.

En los gatos, la administración diaria de dietilestilbestrol ha provocado lesiones pancreáticas, hepáticas y cardíacas.

Los estrógenos pueden causar hiperplasia endometrial quística y piómetra. Una vez iniciado el tratamiento, se puede observar una piómetra a cuello abierto en 1-6 semanas.

Cuando se lo usa a largo plazo en los machos, puede ocurrir feminización. En las hembras, se pueden presentar signos de estro, los que pueden persistir 7-10 días.

La administración experimental de dietilestilbestrol en perras de tan sólo 8 meses de edad ha inducido el desarrollo de adenocarcinomas ováricos malignos. Las dosis que variaron entre 60 y 495 mg, administradas en el lapso de 1 mes a 4 años, fueron implicadas como causantes de estos tumores.

Seguridad en reproducción y lactancia

El dietilestilbestrol está contraindicado durante la preñez, ya que puede causar malformaciones fetales del aparato genitourinario.

Se ha documentado que los estrógenos son carcinogénicos a bajos niveles en los animales de laboratorio. Debido a la posibilidad de peligro para la salud pública, el dietilestilbestrol no se debe usar en animales que estén destinados a consumo humano.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación aguda con estrógeno en las personas ha pro-

vocado náuseas, vómitos y sangrado en las mujeres. No se encontró información sobre dosificación aguda en pacientes veterinarios, no obstante, el lector deberá remitirse a las Advertencias y efectos adversos, ya expuestos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dietilestilbestrol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (itraconazol, ketoconazol, etc.). Pueden aumentar los niveles de estrógenos.
- CIMETIDINA. Puede disminuir el metabolismo de los estrógenos.
- CORTICOSTEROIDES. Si se usa de manera concomitante con los corticosteroides, favorece los efectos de éstos. Se ha postulado que los estrógenos pueden alterar las proteínas de unión a los corticosteroides y/o disminuir su metabolismo. Puede ser necesario ajustar las dosis cuando se comienza o se termina un tratamiento con estrógenos.
- ERITROMICINA, CLARITROMICINA. Pueden disminuir el metabolismo de los estrógenos.
- FENOBARBITAL. Puede disminuir la concentración de estrógenos.
- FENITOÍNA. Puede disminuir la concentración de estrógenos.
- RIFAMPINA. Puede inducir a las enzimas hepáticas microsomales y disminuir los niveles de estrógeno.
- WARFARINA. La actividad de los anticoagulantes orales puede estar disminuida si se administran estrógenos en forma concurrente; puede ser necesario aumentar la dosis de los anticoagulantes si se agregan estrógenos.

Consideraciones de laboratorio

■ Los estrógenos en combinación con los progestágenos (por ej., anticonceptivos orales) han demostrado aumentar en las personas la globulina de unión a la tiroxina con el resultante aumento de la hormona tiroidea circulante; también ocurre la disminución de la captación de T, pero los niveles de T4 libre no son alterados.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la incontinencia que responde a los estrógenos:

- a) Comenzar con 0,1-1 mg/día oral durante 3-5 días y seguir con el tratamiento de mantenimiento de aproximadamente 1 mg oral por semana. Algunos animales pueden requerir dosis iniciales mucho más altas para obtener una respuesta. La dosis inicial máxima es de 0,1-0,3 mg/kg/día durante 7 días, y luego se reduce a 1 vez por semana. Todas las dosis de mantenimiento deben ser gradualmente reducidas hasta la dosis efectiva más baja (Polzin y Osborne, 1985).
- b) En las hembras: 0,1-1 mg totales oral 1 vez por día, durante 5 días, y luego 1 mg, 1 vez por semana (Labato, 2002a).
- c) 0,5-1 mg (0,02 mg/kg con una dosis máxima de 1 mg) durante 3-5 días como dosis de ataque; luego disminuir periódicamente a día por medio, hasta la dosis más baja que pueda mantener la continencia. En los casos difíciles, se puede usar con fenilpropanolamina (Chew y DiBartola, 2006).

Nota: debido a la falta de disponibilidad de productos comerciales con dietilestilbestrol, algunos veterinarios han usado estrógenos conjugados (por ej., Premarin®) como sustituto; las dosis de ejemplo incluyen: 20 µg/kg oral cada 4 días (Grauer, 2000); 20 ug/kg oral, 1 vez por día, durante 5-7 días, y luego cada 2-3 días, según sea necesario (Lane, 2006a).

Para la inducción del estro:

a) Dietilestilbestrol a 5 mg/día, durante unos 7 días. El primer día de edema vulvar se designa como día 1. Continuar con la administración del producto los días 1 y 2. Si no se observa efecto en 7 días, administrar el dietilestilbestrol a 10 mg/día por otros 7 días. Si se detecta edema y sangrado vulvar, se continúa con la administración del producto durante los días 1 y 2. Si no se ven efectos durante estos 14 días, suspender y volver a comenzar en 30 días. Una vez iniciado el proestro, el día 5 administrar 5 mg de hormona luteinizante (LH), si se obtiene. Si ésta no se encuentra disponible, administrar GnRH a 3,3 µg/kg IM y FSH a 10 mg IM en su lugar. La perra es apareada en el día 13. Nota: ajustar la dois de LH v FSH según el tamaño del animal; las dosis antes expuestas son para perros que pesan 25-30 kg (Purswell, 1999).

Para la terminación de la preñez. Nota: la mayoría de los teriogenólogos no recomiendan más el uso de estrógenos para los servicios no deseados.

a) Después de un servicio no deseado, 0,1-1 mg oral por día durante 5 días si el animal se presenta 24-48 horas después del coito. Si el animal se presenta más tarde que 5 días posterior al coito: 1-2 mg oral durante 5 días después del tratamiento con ECP (0,044 mg/kg de ECP IM, 1 vez durante 3-5 días, a partir del inicio del celo o dentro de las 72 horas del servicio no deseado) (Woody, 1988).

Para el tratamiento de los adenomas de glándulas perianales e hiperplasia prostática:

- a) 0,1-1 mg oral cada 24-48 horas (Thompson, 1989).
- b) Para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna: 0,2-1 mg totales oral durante 5 días (Root Kustitz y Klausner, 2000).

FELINOS:

Para el tratamiento de la incontinenia que responde a los estró-

a) En las hembras: 0,1-1 mg totales oral, 1 vez por día durante 5 días y luego 1 mg, 1 vez por semana (Labato, 2002a).

Controles

Cuando el tratamiento es con altas dois o a largo plazo; véase Efectos adversos para más información.

Realizar al menos a intervalos mensuales:

- Hematócrito.
- Recuento leucocitario.
- Recuento plaquetario.
- Realizar pruebas de función hepática para obtener datos basales; repetir 1 mes después de haber comenzado el tratamiento y a los 2 meses de haberlo suspendido, si los resultados previos fueron anormales.

Información al cliente

■ Contactar al veterinario si hay signos de letargo, diarrea, vómitos, descarga anormal por vulva, excesivo consumo de agua o micción, o sangrado anormal.

Química/Sinónimos

El dietilestilbestrol, un estrógeno sintético no esteroidal, se presenta como un polvo cristalino blanco e inodoro, con un punto de fusión de 169-175 °C. Es casi insoluble en agua; soluble en alcohol y aceites grasos.

También puede ser conocido como: DES, dietilstilbestrolum, dietilestilboestrol, NSC-3070, estilbestrol, estilboestrol, Apstil®, Boestrol®, Destilbenol® o Distilbene®.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

No hay disponible en forma regular productos orales con dietilestilbestrol en los EE.UU.; sin embargo, se puede contar con preparaciones magistrales.

DIFENHIDRAMINA, **CLORHIDRATO DE**

Benadryl®

ANTIHISTAMÍNICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Se utiliza principalmente por sus efectos antihistamínicos, pero posee otras varias indicaciones (prevención de cinetosis, sedante, antiemético, etc.).
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a esta droga u otras de su clase.
- ▶ Cautela en glaucoma de ángulo cerrado, obstrucción gastrointestinal o urinaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertiroidismo, desórdenes convulsivantes, enfermedad cardiovascular o hipertensión. Puede enmascarar los signos clínicos de la ototoxicidad.
- ▶ Efectos adversos: depresión del SNC y efectos anticolinérgicos; los efectos gastrointestinales (diarrea, vómitos, anorexia) son menos frecuentes.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la difenhidramina se usa principalmente por sus efectos antihistamínicos, pero también tiene otras acciones farmacológicas. Su efecto sedante puede ser beneficioso para el tratamiento de la agitación (prurito, etc.) asociada con las respuestas alérgicas. También ha sido empleada para el tratamiento y la prevención del mareo/náuseas por movimiento (cinetosis o enfermedad del movimiento) y como antiemético en los pequeños animales. Se ha sugerido como tratamiento adyuvante de la laminitis aséptica en los bovinos y puede ser útil en el tratamiento adyuvante de la pancreatitis felina. Para otros posibles usos, veáse la sección Posologías.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros antihistamínicos, la difenhidramina inhibe competitivamente a los receptores histamínicos H1. Además, posee importantes efectos sedantes, anticolinérgicos, antitusivos y antieméticos.

Farmacocinética .

La farmacocinética de este agente no ha sido aparentemente estudiada en los animales domésticos. En las personas, se absorbe bien después de la administración oral, pero debido a un gran efecto de primer paso sólo el 40-60% de la dosis alcanza la circulación sistémica.

Después de una administración IV en ratas, la difenhidramina alcanza sus niveles más altos en bazo, pulmones y cerebro. La droga se distribuye en leche, pero no ha sido evaluada cuantitativamente. En las personas, la difenhidramina atraviesa la placenta y se une a las proteínas plasmáticas en un 80%, aproximadamente.

La difenhidramina se metaboliza en el hígado y la mayor parte de la droga se excreta como metabolitos en la orina. La vida media de eliminación terminal en las personas adultas varía entre 2,4 v 9,3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a este u otros antihistamínicos de su clase. Debido a su actividad anticolinérgica, debe ser usada con cuidado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, obstrucción piloroduodenal o del cuello vesical y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cuando las secreciones son un problema). Además, debe ser usada con cuidado en pacientes con hipertiroidismo, enfermedad cardiovascular o hipertensión.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son depresión del SNC (letargia, somnolencia) y efectos anticolinérgicos (boca seca, retención urinaria). Los efectos sedantes de los antihistamínicos pueden disminuir con el tiempo. Los efectos gastrointestinales (diarrea, vómitos, anorexia) son posibles.

Los efectos sedantes de los antihistamínicos pueden afectar en forma adversa el rendimiento de los perros de trabajo.

La difenhidramina puede causar una excitación paradójica en los gatos. La formulación líquida tiene un gusto desagradable.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no se administran cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

La difenhidramina se excreta en la leche. Usar con cautela, en particular en neonatos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación puede causar estimulación (desde excitación hasta convulsiones) o depresión del SNC (letargia a coma), efectos anticolinérgicos, depresión respiratoria y muerte. El tratamiento consiste en el vaciamiento del intestino después de la ingestión oral, usando los protocolos estándares. Inducir emesis si el paciente está alerta y el estado neurológico central es estable. Posterior a la emesis o el lavado gástrico se pueden administrar catárticos salinos y/o carbón activado. El tratamiento de otros signos clínicos se debe realizar mediante terapia sintomática y de soporte. En las personas, se recomienda la administración de fenitoína por vía IV para el tratamiento de las convulsiones causadas por una sobredosis de antihistamínicos; se debe evitar el uso de barbitúricos y diazepam.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo difenhidramina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS ANTICOLINÉRGICAS (incluyendo antidepresivos tricíclicos): la difenhidramina puede potenciar los efectos anticolinérgicos.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Puede ocurrir aumento de la sedación.

Consideraciones de laboratorio

■ Los antihistamínicos pueden disminuir la formación de ronchas y rubor en las intradermorreacciones. En las personas, se sugiere suspender la administración de antihistamínicos al menos 4 días antes de la prueba.

Posologías

CANINOS:

Como antihistamínico:

- a) 2-4 mg/kg cada 8-12 horas; 1 mg/kg cada 8-12 horas IM, SC o IV (no exceder 40 mg totales) (Papich, 2000).
- b) 2,2 mg/kg oral, 2-3 veces por día (Peikes, 2003).
- c) Para urticaria y angioedema graves: 2 mg/kg IM 2 veces por día, según sea necesario (con esteroides: prednisona a 2 mg/kg IM 2 veces por día y epinefrina 1:10.000 a 0,5-2 ml SC) (Giger y Werner, 1988).
- d) Para la atopia/dermatitis alérgica inhalante canina: 2 mg/kg oral, 3 veces por día (la efectividad es cuestionable, pero puede ser probado) (Giger y Werner, 1988).
- e) Para el tratamiento de la anafilaxis (asociada a la quimioterapia con doxorrubicina): 3-4 mg/kg IM con fosfato sódico de dexametasona (0,5-1 mg/kg IV) esperando la respuesta antes de reiniciar la infusión a una velocidad más lenta (Vail, 2006).

Prevención de la cinetosis/antiemético:

a) 2-4 mg/kg oral, IM cada 8 horas (Washabau y Elie, 1995).
 Para el tratamiento de los efectos extrapiramidales secundarios

a) 2-5 mg/kg IV (Bailey, 1986).

a las fenotiacinas:

Para el tratamiento adyuvante (de temblores) secundario a la intoxicación por organofosforados o carbamatos:

- a) 4 mg/kg oral (Carson, 1986).
- b) 1-4 mg/kg oral, 3 veces por día (reduce la sobrecarga de los receptores nicotínicos) (Gauer y Hjelle, 1988).

Para la prevención de reacciones alérgicas secundarias al tratamiento con doxorrubicina:

- a) Para perros de hasta 10 kg: 10 mg IV.
 Para perros de 10 a 30 kg: 20 mg IV.
 Para perros de más de 30 kg: 30 mg IV; o
 - Para perros de más de 30 kg: 30 mg IV; dar previo a la administración de la doxorrubicina (Klausner y Bell, 1988).
- b) 1 mg/kg IV con 5 mg/kg de cimetidina antes de la doxorrubicina (Coppoc, 1988).

Para la reducción de las reacciones alérgicas secundarias al tratamiento con Taxol:

a) La noche anterior a la administración del Taxol dar prednisona (2 mg/kg oral); 30-60 minutos antes de la quimioterapia dar difenhidramina (4 mg/kg IM), cimetidina (4 mg/kg IV) y fosfato sódico de dexametasona (2 mg/kg IV). La mayoría de los pacientes aún evidenciarán una reacción alérgica (Vail, 2006).

Para el tratamiento prequirúrgico de los mastocitomas esplénicos:

- a) 2,2 mg/kg IM 2 veces al día (con cimetidina a 5 mg/kg oral o IV, 3-4 veces por día) (Stann, 1988).
- b) 2 mg/kg oral 3 veces por día, con famotidina (0,5 mg/kg oral 1 vez por día), para prevenir la anafilaxia (Garrett, 2006).

Para el tratamiento del síndrome del estornudo invertido:

a) 25 mg oral, 3-4 veces; la dosis suele ser disminuida a 1-2 veces por semana para mantenimiento (Prueter, 1988a).

Como antipruriginoso:

a) 25-50 mg oral, 2-3 veces por día (Morgan, 1988).

FELINOS:

Como antihistamínico:

- a) 0,5 mg/kg oral cada 12 horas; la formulación líquida tiene feo gusto (Messinger, 2000).
- b) 2-4 mg (dosis total) cada 12-24 horas (Hnilica, 2003b).
- c) 2-4 mg oral cada 8 horas (Scherk, 2006).
- d) Para urticaria y angioedema graves: 2 mg/kg IM 2 veces por día, según sea necesario (con esteroides: prednisona a 2 mg/kg IM 2 veces por día y epinefrina 1:10.000 a 0,5-2 ml SC) (Giger y Werner, 1988).

Para prevención de la cinetosis/antiemético:

- a) 2-4 mg/kg oral o IM cada 8 horas (Washabau y Elie, 1995).
- b) 2-4 mg/kg oral cada 8 horas (DeNovo, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de la pancreatitis:

a) 2-4 mg/kg oral cada 8 horas (Scherk 2005a).

HURONES:

- a) Previo a la vacunación: 2 mg/kg oral, IM o IV, 10 minutos antes de la vacunación (Williams, 2000).
- b) Previo a la administración de doxorrubicina: 5 mg (dosis total) IM (Johnson, 2006c).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Cobayos: 7,5 mg/kg oral (Adamcak y Oten, 2000).
- b) Conejos: 1-2 mg/kg oral, 2 veces por día como un antihistamínico (Morrisey y Antinoff, 2003).

AVES:

Para el tratamiento adyuvante del prurito causado por el arrancamiento de plumas en psitácidos:

- a) 2 mg/kg oral cada 12 horas (Siebert, 2003b).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)

Como antihistamínico:

- a) Para el tratamiento adyuvante de la anafilaxis: 0,25-1 mg/kg IV o IM (Evans, 1996).
- b) Para las dermatopatías alérgicas (atopia): 1-2 mg/kg 2 veces por día (no se especifica la vía) (Miller, 1005a).
- c) Para las dermatopatías alérgicas (atopia): 0,75-1 mg/kg oral cada 12 horas (Rees, 2004).

BOVINOS.

Para el tratamiento advuvante de la anafilaxis:

a) 0,5-1 mg/kg IM o IV (usado con epinefrina y esteroides) (Clark, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de la laminitis aséptica:

a) Durante la fase aguda (con corticosteroides): 55-110 mg/100 kg IV o IM (Berg, 1986).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

■ Con mucha frecuencia, la difenhidramina causa adormecimiento o letargo, pero también puede provocar sequedad de las membranas mucosas y, en particular en los gatos, excitación.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de difenhidramina, un antihistamínico derivado de la etanolamina, se presenta como un polvo cristalino blanco e inodoro que se oscurece lentamente cuando es expuesto a la luz. Tiene un punto de fusión de 167-172 °C. Un gramo es soluble en 1 ml de agua y 2 ml de alcohol, aproximadamente. Tiene un pK, de alrededor de 9; la formulación inyectable disponible en el comercio tiene su pH ajustado a 5-6.

El clorhidrato de difenhidramina también puede ser conocido como: cloranautina, dimenhydrinatum y teoclato de difenhidramina; hay muchos nombres comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las preparaciones que contienen difenhidramina deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C) y las soluciones deben ser protegidas del congelamiento. Las tabletas y las soluciones orales deben mantenerse en envases bien cerrados. Las cápsulas y el elixir deben ser guardados en envases herméticos.

Se ha informado que la difenhidramina inyectable es físicamente compatible con todas las soluciones comúnmente usadas por vía IV y las siguientes drogas: sulfato de amikacina, aminofilina, ácido ascórbico (inyectable), sulfato de atropina, sulfato de bleomicina, tartrato de butorfanol, cefapirina sódica, clorhidrato de clorpromacina, colistimetato sódico, diatrizoato meglumínico/sódico, dimenhidrinato, droperidol, lactobionato de eritromicina, citrato de fentanilo, glicopirrolato, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de hidroxicina, iotalamato meglumínico/sódico, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de meperidina, meticilina sódica, metoclopramida, clorhidrato de metildopato, sulfato de morfina, nafcilina sódica, sulfato de netilmicina, penicilina G potásica/sódica, lactato de pentazocina, perfenacina, sulfato de polimixina B, edisilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina, bromuro de escopolamina, clorhidrato de tetraciclina y vitaminas del complejo B con vitamina C. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o farmacéuticos de hospital para obtener información más específica.

La difenhidramina es incompatible con las siguientes drogas: amobarbital sódico, anfotericina B, cefalotina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, yodipamida meglumínica, pentobarbital sódico, secobarbital sódico y tiopental sódico.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No hay productos sistémicos. Se dispone de champú, atomizador

tópico y líquidos tópicos. Véase la sección Agentes dermatológicos en el apéndice para más información.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Difenhidramina, clorihidrato de (en cápsulas y tabletas): 12,5 mg (masticable; como clorhidrato), 25 mg (masticable; como clorhidrato o tanato), 50 mg (como clorhidrato); Banophen® (Major); Genahist® (Goldline); Benadryl® Allergy, Benadryl Allergy Kapseals, Benadryl Dye-Free Allergy Liqui Gels, Benadryl® Allergy Ultratabs & AllerMax® Caplets, Maximum Strenght (Pfizer); Diphenist® & Diphenist® Captabs (Rugby); Dytan® (Hawthorn); (productos de venta libre y bajo receta).

Difenhidramina (tiras de desintegración oral): 12,5 y 25 mg (como clorhidrato); Benadryl® Allergy QuickDissolve Strips (Pfizer); (venta libre).

Difenhidramina, clorhidrato de (líquido, solución oral, elixir o jarabe): 12,5 mg/5 ml (como clorhidrato) en frascos de 30, 118, 120, 236, 237, 473 ml y 3,8 L; 25 mg/5 ml (como tanato) en frascos de 118 ml; Scot-Tussin Allergy Relief Formula Clear® (Scot-Tussin); Aller-Max® (Pfieffer); Benadryl Children's Allergy, Children's Pedia Care Nightime Cough & Benadryl Children's Dye-Free Allergy (Pfizer); Diphen AF® (Morton Grove); Altaryl® Children's Allergy (Altaire), Diphenhist® (Rugby); Banophen® Allergy (Major); Siladryl® (Silarx); Tusstat® (Century); Ben-Tann® (Midlothian); Genhist® (Goldline); Hydramine Cough (varios); (venta libre y bajo

Difenhidramina (inyectable): 50 mg/ml (como clorhidrato) con 1 ml en cartuchos de 2 ml, ampollas de 1 ml; y Steri-vials de 1 ml y 10 ml, y jeringas Steri-dose de 1 ml; Benadryl® (Parke-Davis) (Rx); genéricos; (Rx).

Difenilhidantoina — Véase Fenitoina sódica

DIFENOXILATO, CLORHIDRATO DE + ATROPINA, SULFATO DE

Lomotil®

AGONISTA OPIÁCEO/ANTICOLINÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Opiáceo modificador de la motilidad gastrointestinal utilizado principalmente en perros; también tiene propiedades antitusivas.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a los analgésicos narcóticos; pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa; diarrea causada por la ingestión de tóxicos hasta que la toxina sea eliminada del tracto gastrointestinal.
- Precaución: enfermedades respiratorias, encefalopatía hepática, hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), lesiones craneanas o aumento de la presión intracraneana, cuadro abdominal agudo y en pacientes con grave debilidad o en gerontes.
- ▶ Efectos adversos: constipación, "hinchazón" abdominal y sedación. Tiene posibilidades de provocar: ileo paralítico, megacolon tóxico, pancreatitis y efectos sobre el SNC.
- Dosificar con cuidado en los perros pequeños.
- ▶ El difenoxilato es una sustancia controlada clase V.

Usos/Indicaciones

El difenoxilato es un opiáceo en combinación con atropina en productos antidiarreicos usados principalmente en perros; también tiene propiedades antitusivas. Su empleo en gatos es controvertido y muchos veterinarios no lo recomiendan en esta especie.

Farmacología/Acciones

Entre otras acciones, los opiáceos inhiben la motilidad gastrointestinal y la excesiva propulsión gastrointestinal. Disminuyen la secreción gastrointestinal inducida por la toxina del cólera, la prostaglandina E₂ y diarreas causadas por factores en los que el calcio es el segundo mensajero (no mediado por el AMPc/GMP). Los opiáceos también pueden aumentar la absorción mucosa.

Farmacocinética

En las personas, el difenoxilato se absorbe con rapidez después de su administración, ya sea en forma de tabletas o solución oral; la biodisponibilidad de las tabletas es del 90%, aproximadamente, respecto a la de la solución. Por lo general, el inicio de la acción ocurre dentro de los 45 minutos a 1 hora después de la administración y se sostiene durante 3-4 horas. Se metaboliza en ácido difenoxílico, un metabolito activo. La vida media sérica del difenoxilato y del ácido difenoxílico es de aproximadamente 2,5 horas y 3-14 horas, respectivamente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Todos los opiáceos deben ser utilizados con cuidado en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia

adrenocortical (enfermedad de Addison) y en pacientes gerontes y debilitados. Los opiáceos antidiarreicos están contraindicados cuando el paciente es hipersensible a los analgésicos narcóticos, cuando está recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa y cuando presenta diarrea causada por la ingestión de un tóxico (hasta que la toxina haya sido expulsada del tracto gastrointestinal).

Los opiáceos antidiarreicos deben ser usados con precaución en pacientes con traumas craneanos o aumento de la presión intracraneana, y cuadros abdominales agudos (por ej., cólico), ya que pueden ocultar el diagnóstico o el curso clínico de estas alteraciones. Se deben emplear con extremo cuidado en pacientes que sufren enfermedades respiratorias o disfunción respiratoria aguda (por ej., edema pulmonar secundario a inhalación de humo). También en aquellos con enfermedad hepática y signos clínicos neurológicos correspondientes a encefalopatía hepática; puede producirse un coma hepático.

Muchos veterinarios recomiendan no usar el difenoxilato o la loperamida en perros que pesan menos de 10 kg, pero es probable que esto sea el resultado de la potencia de la formulación en tableta o cápsula de la droga. El ajuste de la dosis usando las formulaciones líquidas de estos agentes permitiría su empleo seguro en perros cuando está indicado.

Efectos adversos

En los perros, la constipación, la "hinchazón" del abdomen y la sedación son las reacciones adversas más probables encontradas cuando se usan las dosis usuales. Podría verse ileo paralítico, megacolon tóxico, pancreatitis y efectos neurológicos centrales.

El uso de opiáceos en caballos con diarrea aguda (o en cualquier animal con posible diarrea inducida por bacterias) puede tener un efecto perjudicial. Los opiáceos pueden aumentar la proliferación bacteriana, demorar la desaparición de los microbios en la materia fecal y prolongar el estado febril.

Seguridad en reproducción y lactancia

El producto difenoxilato/atropina se clasifica como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Tener precaución cuando se administra el clorhidrato de difenoxilato con atropina en pacientes en lactancia. El ácido difenoxílico puede ser (y la atropina lo es) excretado en la leche pero los efectos sobre los infantes pueden no ser significativos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación aguda con opiáceos antidiarreicos podría producir toxicidad a nivel del SNC, cardiovascular, gastrointestinal o respiratoria. Debido a que los opiáceos pueden producir una reducción significativa de la motilidad gastrointestinal, la absorción a través del tracto gastrointestinal puede estar demorada y ser prolongada. Para más información, veáse la sección SNC en las monografías Meperidina y Morfina. La naloxona puede ser necesaria para revertir los efectos de los opiáceos.

Las sobredosis masivas con difenolato/atropina pueden inducir toxicidad por atropina. Veáse la monografía Atropina para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo antidiarreicos opiáceos, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DEPRESORES DEL SNC. Otros depresores del SNC (por ej., anestésicos, antihitamínicos, fenotiacínicos, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc.) pueden aumentar la depresión del SNC o respiratoria cuando se usan con opiáceos antidiarreicos.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo el amitraz y, posiblemente, la selegilina). Los opiáceos antidiarreicos están contraindicados en las personas que están recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa, y durante al menos 14 días después de concluir el tratamiento con este tipo de drogas.

Consideraciones de laboratorio

Los valores de amilasa y lipasa plasmática pueden estar aumentados durante un lapso de hasta 24 horas después de la administración de opiáceos.

Posologías

CANINOS:

Como un antidiarreico:

- a) Para la colitis aguda o el síndrome de colon irritable: 0,1 mg/kg, oral, 3 veces por día (DeNovo, 1988).
- b) 0,05 mg/kg oral 3 veces por día; es probable que no se deba dar más de 5 días y podría estar contraindicado cuando se sospecha diarrea causada por infecciones entéricas (Hall y Simpson, 2000).
- c) 0,05-0,2 mg/kg oral cada 8-12 horas (Willard, 2003a).

Como antitusivo:

- a) Aproximadamente 0,25 mg/kg oral cada 8-12 horas (Church, 2006).
- b) Difenoxilato a 0,2-0,5 mg/kg oral cada 12 horas hasta que los signos clínicos cedan. Puede ser usado durante períodos prolongados. La constipación es un problema ocasional pero los ablandadores de materia fecal pueden aliviar el cuadro (Hardie y Lascelles, 2004).

Controles

- Eficacia clínica.
- Estado hidroelectrolítico en diarreas graves.
- Efectos sobre el SNC, si se usan dosis altas.

Información al cliente

- Si persiste la diarrea, o si el animal parece estar lánguido o desarrolla fiebre, contactar con el veterinario.
- Cuando se usa como antitusivo (por tos), observar la posible presentación de constipación; contactar con el veterinario si esto es un problema.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de difenoxilato, estructuralmente relacionado con la meperidina, es un opiáceo agonista sintético derivado de la fenilpiperidina. Se presenta como un polvo cristalino inodoro y blanco, poco soluble en agua y moderadamente soluble en alcohol. Las preparaciones disponibles en el comercio también contienen pequeñas cantidades de sulfato de atropina para anular el abuso de la droga por sus efectos narcóticos. A dosis terapéutica, la atropina no tiene efecto clínico.

Esta combinación también se conoce como co-fenotropo en el Reino Unido y otros lugares. Otros sinónimos incluyen: R 1132, NIH 7562 o difenoxilato. El nombre comercial usado con frecuencia es *Lomotil*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de difenoxilato/atropina deben ser almacenadas a temperatura ambiente en envases bien cerrados y resistentes al paso de la luz. La solución oral debe guardarse a temperatura ambiente en envases herméticos resistentes al paso de la luz; evitar el congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Difenoxilato, clorhidrato de (tabletas): 2,5 mg con 0,025 mg de sulfato de atropina; *Logen*[®] (Goldline); *Lomotil*[®] (Searle); *Lonox*[®] (Sandoz); genéricos; (Rx; C-V).

Difenoxilato, clorhidrato de (líquido): 2,5 mg con 0,025 mg de sulfato de atropina por 5 ml en frascos de 60 ml con gotero, y de 4 y 10 ml; *Lomotil*® (Searle), *Lomanate*® (Qualitest); genéricos; (Rx; C-V).

DIFLOXACINA, CLORHIDRATO DE

Dicural®

ANTIBIÓTICO FLUOROQUINOLONA

Consideraciones al recetar

- Antibiótico del grupo de las fluoroquinolona aprobado para uso veterinario en perros.
- Aprobado para ser usado I vez por día.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad. Relativamente contraindicado en animales jóvenes en crecimiento debido al desarrollo de anormalidades en los cartílagos.
- Precaución: desórdenes convulsivantes, insuficiencia hepática o renal, deshidratación.
- Efectos adversos: malestar gastrointestinal, estimulación del SNC o hipersensibilidad.
- Administrar por vía oral, preferiblemente con el estómago vacío, a menos que haya malestar gastrointestinal.

Usos/Indicaciones

La difloxacina está indicada para el tratamiento de perros con infecciones bacterianas susceptibles a la droga. En caninos con insuficiencia renal moderada a grave, la difloxacina puede tener ventaja sobre las otras fluoroquinolonas aprobadas, ya que posee una excreción hepatobiliar más extensa y tiene menos probabilidades de acumularse hasta niveles tóxicos.

Las tabletas de difloxacina no están aprobadas para su uso en gatos ni en otras especies.

Farmacología/Acciones

Al igual que otras drogas de su clase, la difloxacina es un agente bactericida dependiente de la concentración alcanzada. Actúa inhibiendo la ADN-girasa bacteriana (una topoisomerasa tipo II), e impide así el enrollamiento y la síntesis del ADN. El resultado final es la interrupción de la replicación bacteriana.

La difloxacina tiene buena actividad contra muchos bacilos y cocos gramnegativos y grampositivos, incluyendo a la mayoría de las especies y cepas de Klebsiella spp, Staphylococcus spp, E. coli, Enterobacter, Campylobacter, Shigella, Proteus y Pasteurella spp. Algunas cepas de Pseudomonas aeruginosa y Pseudomonas spp son resistentes, tal como la mayoría de los Enterococcus spp. Al igual que otras fluoroquinolonas, la difloxacina tiene una débil actividad contra la mayoría de los anaerobios y no es una buena elección cuando se están tratando infecciones anaeróbicas conocidas o sospechadas.

Puede desarrollarse resistencia bacteriana a las 4-fluoroquinolonas.

Farmacocinética

En los perros, los niveles séricos de difloxacina alcanzan su máximo, aproximadamente, a las 3 horas posadministración oral. La droga se absorbe (biodisponibilidad >80%) y distribuye (Vd = 2,8-4,7 L/kg) bien en los perros y presenta una unión marginal a las proteínas plasmáticas (16-52%, en los perros). La difloxacina se excreta por bilis y más del 80% de una dosis se elimina en las heces. La vida media de eliminación es de unas 9,3 horas. A pesar de que la excreción renal puede representar apenas el 5% de la dosis total, los niveles en orina permanecen bien por encima de la concentración inhibitoria mínima para los microorganismos susceptibles, durante al menos 24 horas posadministración.

En los caballos, la biodisponibilidad oral después de la administración intragástrica de una suspensión oral a 5 mg/kg (100 mg/ml; en jarabe simple:agua desionizada en relación 60:40) fue de aproximadamnte 70%. Los niveles máximos fueron de alrededor 0,73 mg/L. Después de la administración IV, el volumen de distribución (en estado estable) fue de alrededor de 1 L/kg y la vida media de eliminación terminal de unas 2,7 horas. La vida media de eliminación luego de la inyección IM fue de 5,7 horas; posadministración intragástrica fue de unas 10,8 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La difloxacina, al igual que otras fluoroquinolonas, puede causar artropatías en los animales jóvenes en desarrollo. Debido a que los perros parecen ser más sensibles a este efecto, los fabricantes contraindican el empleo de esta droga en perros inmaduros durante la fase de crecimiento rápido (entre los 2 y 8 meses de edad en razas de talla pequeña a mediana y hasta los 18 meses en las de talla grande y gigante). Se la debe considerar contraindicada en perros con hipersensibilidad conocida a la difloxacina u otras drogas de su clase (quinolonas).

Los fabricantes recomiendan usar la difloxacina con cuidado en animales con desórdenes del SNC conocidos o sospechados, porque los fármacos de su clase raras veces se vinculan con estimulación del SNC y convulsiones.

Si bien la difloxacina se puede utilizar en otras especies, los informes preliminares de naturaleza anecdótica mencionan que puede causar náuseas y vómitos en los gatos. Su seguridad oftálmica en felinos no ha sido determinada.

Efectos adversos

A pesar de que los fabricantes informan que sólo se produjeron efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea) autolimitantes durante un estudio clínico (a una dosis de 5 mg/kg) en animales adultos, dosis más altas o experiencia adicional con el uso de la droga podrían demostrar otros efectos adversos.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad en perros reproductores o preñados no ha sido establecida. Se desconoce si la difloxacina se excreta por leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los perros que recibieron hasta 2,5 veces la dosis (25 mg/kg) durante 30 días no mostraron efectos adversos significativos generales. Se observó el desarrollo de eritema/edema facial, diarrea, disminución del apetito y pérdida de peso.

Interacciones medicamentosas

El fabricante informa que la difloxacina fue usada, en pruebas a campo junto con una variedad de drogas, incluyendo profiláctios contra la filariasis cardíaca, hormonas tiroideas, ectoparasitidas, drogas anticonvulsivantes, anestésicos, antihistamínicos y antibióticos/antiinflamatorios tópicos, sin que se advirtieran efectos desfavorables.

Sin embargo, las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fluoroquinolonas orales, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS/PRODUCTOS LÁCTEOS que contienen cationes (Mg++, Al++, Ca++). Pueden unirse a la cirpofloxacina e impedir su absorción; separar la administración de estos productos por al menos 2 horas de la difloxacina.
- OTROS ANTIBIÓTICOS (aminoglucósidos, cefalosporinas de 3ª generación, penicilinas de espectro ampliado). Puede ocurrir sinergismo (pero no es predecible) contra algunas bacterias (en particular Pseudomonas aeruginosa) con estos compuestos. Aunque la difloxacina tiene mínima actividad contra los anaerobios, se ha informado sinergismo in vitro cuando se han usado fluoroquinolonas de 1ª generación con clindamicina contra cepas de Peptostreptococcus, Lactobacillus y Bacteroides fragilis.
- **CICLOSPORINA.** Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la nefrotoxicidad y reducir el metabolismo de la ciclosporina (usada por vía sistémica).
- GLIBURIDA. Posible hipoglucemia grave.
- HIERRO, CINC (vía oral). Disminuyen la absorción de la difloxacina; separar la administración de estos productos por al menos 2 horas.
- METOTREXATO. Aumenta los niveles del metotrexato, dando lugar posiblemente a toxicidad.
- NITROFURANTOÍNA. Puede antagonizar la actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas y su uso concomitante no es recomendado.
- FENITOÍNA. La difloxacina puede alterar los niveles de fenitoína.
- PROBENECIDA. Bloquea la secreción tubular de ciprofloxacina y puede también aumentar los niveles en sangre y la vida media de la difloxacina.
- SUCRALFATO. Puede inhibir la absorción de difloxacina; separar la administración de estas drogas por al menos 2 horas.
- TEOFILINA. La difloxacina puede aumentar los niveles en sangre de la teofilina.
- WARFARINA. Podría aumentar los efectos de la warfarina.

Consideraciones de laboratorio

■ En algunas personas, las fluoroquinolonas han causado aumento de las enzimas hepáticas, el NUS y la creatinina, y disminución del hematócrito. La importancia clínica de estos cambios leves por el momento no es conocida.

Posologías

CANINOS:

 a) Para infecciones susceptibles: 5-10 mg/kg 1 vez por día, oral, durante 2-3 días más allá del cese de los signos clínicos hasta un máximo de 30 días de tratamiento (Prospecto del producto; *Dicural*®).

EQUINOS:

a) Para infecciones susceptibles (CIM ≤0,25 µg/ml): 7,5 mg/kg oral (no en ayuno) 1 vez por día (cada 24 horas). Parece ser segura, se absorbe adecuadamente y se distribuye bien. Se necesitan más investigaciones para sustanciar tales hechos. Se desconoce si la administración de difloxacina a caballos jóvenes en crecimiento debe ser evitada (Adams, Haines y col., 2005).

Controles/Información al cliente

- La eficacia es el parámetro de control más importante.
- Los clientes deben ser instruidos sobre la importancia de administrar el medicamento siguiendo las instrucciones y no suspenderlo por propia decisión.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de difloxacina, un antibiótico 4-fluoroquinolona, es poco hidrosoluble a pH neutral. A pH 5, la solubilidad aumenta y es muy hidrosoluble a pH 9.

El clorhidrato de difloxacina también se conoce como: A-56619, Abbott-56619 o *Dicural*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas disponibles en el comercio deben ser almacenadas entre 15 y 30 °C y deben ser protegidas del excesivo calor.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Difloxacina (tabletas ranuradas para uso oral): 11,4 mg (una ranura), 45,4 mg (una ranura) y 136 mg (doble ranura); *Dicural*® (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su uso en perros. La ley federal prohibe el uso fuera de aprobación de la droga en animales productores de alimento.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DIGOXINA

Lanoxin®, Cardoxin®

GLUCÓSIDO CARDÍACO

Consideraciones al recetar

- Glucósido cardíaco para uso oral o parenteral usado para la insuficiencia cardíaca congestiva y la taquicardia supraventricular en muchas especies; por lo general se emplea con otros agentes.
- Contraindicaciones: fibrilación ventricular; intoxicación por digitálicos; muchos veterinarios creen que la digoxina está relativamente contraindicada en gatos con cardiomiopatía hipertrófica.
- Extremo cuidado: en pacientes con glomerulonefritis e insuficiencia cardíaca o con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática.
- Precaución: enfermedad pulmonar grave, hipoxia, miocarditis aguda, mixedema o infarto miocárdico agudo, contracciones supraventriculares prematuras frecuentes o taquicardia ventricular, pericarditis constrictiva crónica o bloqueo atrioventricular incompleto.
- ▶ Efectos adversos: suelen estar asociados con niveles sanguíneos o tóxicos elevados. Los efectos cardíacos pueden incluir casi todos los tipos de arritmias cardíacas descritos con el resultante empeoramiento de los signos clínicos de insuficiencia cardíaca. Efectos extracardíacos: leve malestar gastrointestinal, anorexia, pérdida de peso y diarrea.
- ▶ Interacciones medicamentosas.
- Es muy recomendable el control de los niveles sanguíneos.

Usos/Indicaciones

Las indicaciones veterinarias para la digoxina incluyen el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, la fibrilación o el aleteo atrial y las taquicardias supraventriculares.

El uso de la digoxina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es controvertido. Hoy, muchos cardiólogos ya no sienten que la digoxina sea la primera opción terapéutica para la insuficiencia cardíaca en perros y gatos, y con la disponibilidad del pimobendan se espera que esta tendencia continue. Muchos sostienen que la digoxina puede tener efectos beneficiosos en ciertos pacientes cuando se la usa junto con diuréticos y, posiblemente, inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) pero la digoxina sola rara vez (si es que alguna vez) se emplea para la insuficiencia cardíaca.

Farmacología/Acciones

La farmacología de los glucósidos digitálicos ha sido estudiada por completo, pero una discusión total del tema está más allá del objetivo de esta referencia. Los glucósidos digitálicos causan los siguientes efectos en los pacientes con insuficiencia cardíaca: aumento de la contractilidad miocárdica (inotropismo) con incremento del volumen minuto cardíaco; aumento de la diuresis con reducción del edema secundario a una disminución del tono simpático; reducción del tamaño del corazón, la frecuencia cardíaca, el volumen sanguíneo y las presiones pulmonar y venosa; y, por lo general, no hay un cambio neto en la demanda de oxígeno por parte del miocardio.

Los glucósidos digitálicos tienen varios efectos electrocardíacos, incluyendo disminución de la velocidad de conducción a través del nódulo atrioventricular y un prolongado período refractario efectivo. Pueden aumentar el intervalo PR, disminuir el intervalo QT y causar depresión del segmento ST.

El mecanismo exacto de acción de estos agentes no ha sido descrito por completo pero su habilidad para aumentar la disponibilidad de Ca⁺⁺ a las fibras miocárdicas y para inhibir la Na⁺-K⁺-ATPasa con los resultantes aumento del Na⁺ y reducción del K⁺ intracelular explica, probablemente, sus acciones.

Para información adicional, se sugiere dirigirse a los textos de farmacología.

Farmacocinética

La absorción después de la administración oral ocure en el intestino delgado y varía dependiendo de la formulación usada (véase Fomas posológicas más adelante). En la mayoría de las especies estudiadas, la presencia de alimento puede demorar la absorción pero no alterar su extensión. Se ha informado que el alimento disminuye la absorción en gatos en un 50% cuando se administran tabletas. Por lo general, los niveles séricos máximos ocurren dentro de los 45-60 minutos posadministración oral de un elixir y a los 90 minutos posadministración de tabletas. En los pacientes que reciben una dosis oral inicial de digoxina, los efectos máximos pueden ocurrir en 6-8 horas después de la administración.

La droga se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, encontrándose los niveles más altos en riñones, corazón, intestino, estómago, hígado y músculo esquelético. Las concentraciones más bajas se producen en cerebro y plasma. La digoxina no ingresa en cantidades significativas en el líquido ascítico, por lo que se puede requerir un ajuste de la dosis en los animales con ascitis. En niveles terapéuticos, aproximadamente un 20-30% de la droga se une a las proteínas plasmáticas. Debido a que sólo una pequeña cantidad se encuentra en la grasa, los pacientes obesos pueden recibir una dosis demasiado alta si se los dosifica en base a su peso corporal total en comparación con su peso corporal magro.

La digoxina es ligeramente metabolizada, pero el método principal de eliminación es la excreción renal, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Como resultado de esto, se deben hacer ajustes en la dosis en aquellos pacientes con enfermedad renal significativa. Los valores informados sobre la vida media de eliminación de la digoxina en perros y gatos han sido muy variables, con 14,4 -56 horas para los perros y 30-173 horas para los gatos. La vida media de eliminación informada en otras especies incluye: ovejas ≈ 7,15 horas; caballos ≈ 16,9-23,2 horas, y bovinos ≈ 7,8 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Muchos cardiólogos creen que la digoxina está relativamente contraindicada en gatos con cardiomiopatía hipertrófica, ya que puede aumentar la demanda miocárdica de oxígeno y conducir a una obstrucción dinámica del flujo de salida.

La digoxina es transportada por mecanismos activos por medio de la bomba de la glucoproteína-P y ciertas razas susceptibles a la mutación del alelo MDR1 (Collie, Pastor australiano, Sheltie, Whippet de pelo largo) tienen un mayor riesgo de toxicidad, en particular con relación a los efectos sobre el SNC.

Los glucósidos digitálicos cardíacos están contraindicados en pacientes con fibrilación ventricular o en caso de intoxicación digitálica. Deben ser usados con extrema cautela en pacientes con glomerulonefritis e insuficiencia cardíaca, o con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática. También en aquellos con enfermedad pulmonar grave, hipoxia, miocarditis aguda, mixedema o infarto

agudo de miocardio, contracciones ventriculares prematuras frecuentes, taquicardia ventricular, pericarditis constrictiva crónica o bloqueo atrioventricular incompleto. Pueden emplearse en pacientes con bloqueo atrioventricular completo estable o bradicardia grave con insuficiencia cardíaca, si el bloqueo no fue causado por la administración de glucósidos cardíacos.

Cuando se usan para tratar una fibrilación o un aleteo atrial previo a la administración de un antiarrítmico con actividad anticolinérgica (por ej., quinidina, procainamida, disopiramida), los glucósidos digitálicos reducirán, pero no eliminarán, el aumento sobre la frecuencia ventricular que pueden producir estos agentes. Dado que los glucósidos digitálicos pueden causar un aumento del tono vagal, deben ser usados con cuidado en pacientes con hipersensibilidad de seno carotídeo.

La cardioversión programada de pacientes con fibrilación atrial debe posponerse hasta que hayan transcurrido 1-2 días desde la suspensión de los glucósidos digitálicos y no debe intentarse en pacientes con signos de intoxicación digitálica.

La digoxina se elimina principalmente a través de los riñones y debe ser usada con cautela, controlando los niveles séricos, en aquellos pacientes con enfermedad renal. Los animales hipernatrémicos, hipopotasémicos, hipercalcémicos, y los hiper o hipotiroideos pueden requerir una menor dosis; controlar con cuidado.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la digoxina se asocian, en la mayoría de los casos, con niveles séricos elevados o tóxicos, y se clasifican en signos clínicos cardíacos y extracardíacos. Hay diferencia entre especies respecto a la sensibilidad a los efectos tóxicos de éste fármaco. Los gatos son relativamente sensibles a la digoxina, mientras que los perros tienden a ser más tolerantes a los elevados niveles séricos.

Los efectos cardíacos pueden ser vistos antes que los extracardíacos y pueden incluir casi todos los tipos de arritmias cardíacas descritos, con el resultante empeoramiento de los signos clínicos de la insuficiencia cardíaca. Las arritmias o cambios electrocardiográficos más frecuentes incluyen: bloqueo cardíaco completo o incompleto, bigeminismo, cambios en el segmento ST, taquicardias atrial o ventricular paroxística con bloqueo, y contracciones ventriculares prematuras multifocales. Debido a que estos efectos también pueden ser causados por un empeoramiento de la enfermedad cardíaca, puede ser difícil determinar si son el resultado de un proceso patológico o a una intoxicación digitálica. Si hay duda, controlar los niveles séricos de digoxina o detener temporariamente la administración de la droga.

Los signos clínicos extracardíacos observados con mayor frecuencia en medicina veterinaria incluyen leve malestar gastrointestinal, anorexia, pérdida de peso y diarrea. Los vómitos han sido asociados con la inyección IV y no deben causar ansiedad ni alarma. Los efectos oculares y neurológicos se observan rutinariamente en las personas, pero no son habituales en los animales o no son detectados.

Seguridad en reprodución y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Algunos estudios han mostrado que las concentraciones de digoxina en el suero y la leche de la madre son similares; sin embargo, es poco probable que tengan algún efecto farmacológico en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de toxicidad crónica ya fueron discutidos. En los perros, la dosis tóxica aguda después de la administración IV es 0,177 mg/kg.

El tratamiento de la intoxicación crónica con digoxina depende de la gravedad de los signos clínicos asociados. Muchos pacientes estarán bien después de la suspensión temporaria de la droga, debiéndose reevaluar el esquema de dosificación.

Si una ingestión aguda ha ocurrido recientemente y no hay signos cardiotóxicos o neurológicos (coma, convulsiones, etc.) se puede indicar el vaciamiento del estómago seguido por la administración de carbón activado. Debido a que la digoxina puede ser absorbida lentamente y hay cierto grado de recirculación enterohepática de la droga, puede ser beneficioso repetir la administración de carbón activado, aun cuando la ingestión haya ocurrido bastante antes de iniciar el tratamiento. Se ha sugerido la administración de resinas de intercambio aniónico (como el colestipol o la colestiramina) para reducir la absorción y la circulación enterohepática de la digoxina pero no están disponibles con facilidad para la mayoría de los veterinarios.

Dependiendo del tipo de cardiotoxicidad se deberá implementar un tratamiento de sostén y sintomático. Se deben evaluar la concentración de electrólitos séricos, el nivel de digoxinemia (si está disponible) y los gases en sangre arterial (si está disponible), además de efectuar un control electrocadiográfico continuo. Hay que corregir los desequilibrios hidroelectrolítico y ácido-base. El uso de potasio en pacientes normopotasémicos es muy controvertido y sólo debe intentarse con un control constante y experiencia clínica.

Puede ser necesario el uso de antiarrítmicos específicos para el tratamiento de arritmias inducias por digitálicos que pongan en peligro la vida del paciente. La lidocaína y la fenitoína son empleadas con mayor frecuencia para estas arritmias. Se puede administrar atropina para el tratamiento de la bradicardia o el paro sinusales o para bloqueos atrioventriculares de segundo o tercer grado.

La digoxina inmune Fab es un tratamiento prometedor para la toxicidad con peligro de vida por digoxina-digitoxina. Es producida a partir de anticuerpos específicos contra la digoxina de ovinos y se une directamente a la droga, inactivándola. Sin embargo, es muy costosa y la experiencia en medicina veterinaria es muy escasa.

Interacciones medicamentosas

Hay muchas posibles interacciones medicamentosas asociadas con la digoxina y el siguiente listado no necesariamente incluye a todas. Debido al estrecho índice terapéutico asociado con la droga, se debe considerar un mayor control cuando se usan estos fármacos (o aquellos de la misma clase) en pacientes estabilizados con digoxina.

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo digoxina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

Las siguientes drogas pueden disminuir los niveles séricos de digoxina:

- ÁCIDO AMINOSALICÍLICO
- ANTIÁCIDOS
- **■** COLESTIRAMINA

- CIMETIDINA
- **METOCLOPRAMIDA**
- NEOMICINA (oral)
- HIERBA DE SAINT JOHN
- **SULFASALACINA**

Las siguientes drogas pueden aumentar los niveles séricos, disminuir la velocidad de eliminación o favorecer los efectos tóxicos de la digoxina:

- AMIODARONA
- ANTICOLINÉRGICOS
- CAPTOPRIL (u otros inhibidores de la ECA)
- DIAZEPAM
- DILTIAZEM (datos conflictivos)
- ERITROMICINA
- FUROSEMIDA
- KETOCONAZOL/ITRACONAZOL
- OMEPRAZOL (u otros inhibidores de la bomba de protones)
- **QUINIDINA**
- **RESERPINA**
- III SUCCINII COLINA
- **TETRACICLINA**
- VERAPAMILO
- BETA-BLOQUEANTES. Pueden tener efectos aditivos negativos sobre la conducción atrioventricular; es posible la presentación de un bloqueo atrioventricular completo.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (diltiazem, etc.).

 Pueden tener efectos aditivos negativos sobre la conducción atrioventricular.
- PENICILAMINA. Puede disminuir los niveles séricos de digoxina, independientemente de la vía de administración de la digoxina.
- DROGAS QUE AFECTAN EL EQUILIBRIO ELECTROLÍTICO/DE POTASIO (por ej., diuréticos, anfotericina B, glucocorticoides, laxantes, sulfonato sódico de poliestireno, glucagón, altas dosis de dextrosa IV, infusiones de dextrosa/insulina, furosemida, tiacidas). Pueden predisponer a los pacientes a la toxicidad digitálica.
- ESPIRONOLACTONA. Puede aumentar o disminuir los efectos tóxicos de la digoxina.
- SUPLEMENTOS TIROIDEOS. Los pacientes bajo tratamiento con digoxina que reciben suplemento tiroideo pueden necesitar un ajuste de la dosis de la digoxina.

Consideraciones de laboratorio

- No hay puntos específicos a considerar.
- La digoxina puede causar una prolongación del intervalo PR, depresión del segmento ST y cambios falsos positivos en el registro electrocardiográfico ST-T en personas, durante pruebas de ejercicio.

Posologías

- CANINOS:
 - a) Debido a la variabilidad de la farmacocinética, la administración en cada animal se debería considerar como un "experimento farmacológico":

Comenzar en perros que pesan menos de 18 kg con 0,0044-0,011 mg/kg oral cada 12 horas; en aquellos que pesan más de 18 kg dar una dosis inicial de 0,25 mg/m² oral cada 12 horas. Controlar los signos de toxicidad y la eficacia y medir la concentración sérica 3-5 días más tarde (tomar la

- muestra 6-8 horas después de la última dosis) para ver si se alcanzó el rango terapéutico (0,5-2 ng/ml). Reajustar la dosis, según sea necesario (Kittleson, 2000).
- b) Dosis inicial: 0,005-0,01 mg/kg cada 12 horas (hasta un máximo de 0,375 mg o, rara vez, 0,5 mg/día). Usar el peso magro para determinar la dosis. Medir los niveles séricos de digoxina 5-10 días más tarde. Tomar la muestra 8 a 10 horas después de la administración. Nivel terapéutico: 1-2 ng/ml. Si el nivel es inferior a 0,8 ng/ml, aumentar la dosis en un 30% y repetir el control sérico tal como fue recién descrito. Si se sospecha de toxicidad, detener el tratamiento durante un mínimo de 1-2 días y luego retomarlo reduciendo la dosis en un 50% (Ware y Keene, 2000).
- c) Para el tratamiento adyuvante de la fibrilación atrial: 0,003-0,005 mg/kg oral cada 12 horas (Hogan, 2004).
- d) Si no se dispone de pimobendan o es demasiado costoso, en especial si existe una insuficiencia cardíaca refractaria o se observa una fibrilación atrial: comenzar con una dosis baja (0,005 mg/kg oral 2 veces por día) y redondear hacia abajo si es necesario (Meurs, 2006b).

FELINOS:

Para la cardiomiopatía dilatada o insuficiencia avanzada de la válvula atrioventricular (**Nota:** por lo general, la digoxina está contraindicada para la cardiomiopatía hipertrófica felina)

- a) Dosis inicial: 0,007 mg/kg oral, día por medio. Usar el peso magro para determinar la dosis. Medir el nivel sérico de digoxina 10 días más tarde. Tomar la muestra de sangre 8-10 horas después de la administración (nivel terapéutico: 1-2 ng/ml). Cuando el nivel está por debajo de 0,8 ng/ml, aumentar la dosis un 30% y repetir el control del nivel sérico como ya fue explicado. Si se sospecha toxicidad, detener la administración de la digoxina durante, al menos, 1-2 días y luego reanudarla reduciendo la dosis en un 50% (Ware y Keene, 2000).
- b) Tabletas: 0,005-0,008 mg/kg/día oral, dividida en dos tomas diarias. Como alternativa, para los gatos que pesan 2-3 kg, dar ¼ de una tableta de 0,125 mg día por medio; en gatos de 4-5 kg dar ¼ de tableta de 0,125 mg por día; en gatos de 6 o más kilos dar ¼ de tableta de 0,125, 2 veces por día (Kittleson, 1985a)
- c) Mantenimiento oral a 0,007-0,015 mg/kg 1 vez por día o día por medio. Administración IV rápida: 0,005 mg/kg de peso corporal magro dividido en tres tomas (la mitad de la dosis al comenzar; luego, ¼ de la dosis a los 60 minutos y el ¼ restante 60 minutos más tarde -si es necesario- o hasta efecto). Detenerse si se evidencia una bradicardia significativa, disminuye la conducción atrioventricular o se presentan otras arritmias relacionadas con la digoxina o hay signos clínicos de toxicidad. Comenzar con el tratamiento oral ni bien se haya completado la última dosis IV (Miller, 1985).

HURONES:

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca:

- a) Para la cardiomiopatía dilatada: 0,01 mg/kg oral, 1 vez por día inicialmente (usar el líquido oral). Puede aumentarse a 2 veces por día, si es necesario. Controlar de la misma forma que en perros y gatos (Hoeffer, 2000).
- b) 0,005-0,01 mg/kg oral, 1-2 veces por día, usando la formulación en elixir; para mantenimiento; controlar los niveles en sangre, si es posible (Williams, 2000).

c) El tratamiento sigue los mismos principios aplicados en otros pequeños animales; para mantenimiento a largo plazo en la cardiomiopatía dilatada con furosemida (2 mg/kg cada 12 horas), enalapril (0,5 mg/kg cada 48 horas) y digoxina (0,01 mg/kg cada 24 horas). Controlar el potasio si se usan diuréticos durante más que unos pocos días (Johnson-Delaney, 2005c)

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Hámster: para la cardiomiopatía dilatada, 0,05-0,1 mg/kg oral cada 12 horas (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

 a) 0,25 mg/45 kg de peso (no se destruye en rumen); ajustar la dosis hasta normalizar la frecuencia atrial; no se excreta en la leche (McConnell y Hughey, 1987).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

a) Dosis de ataque: 11 μ g/kg IV lentamente, o en dosis divididas, o 44 μ g/kg oral.

Dosis de mantenimiento: 2,2 μ g/kg IV cada 12 horas u 11 μ g/kg oral cada 12 horas. Mantener la concentración plasmática entre 0,5-2 ng/ml (Mogg, 1999).

AVES:

a) Debido a su muy pequeño margen terapéutico, puede ser mejor usar la digoxina para estabilizar pacientes en emergencia, en lugar de hacerlo para un tratamiento a largo plazo; dosis inicial: 0,02-0,5 mg/kg cada 12 horas durante 2-3 días y luego disminuir a 0,01 mg/kg cada 12-24 horas. Considerar el cambio a un inhibidor de la ECA (Johnson-Delaney, 2005a).

Controles

- Niveles séricos: debido a la significativa variabilidad de la farmacocinética entre pacientes que se ha observado con esta droga y a su estrecho índice terapéutico, es muy recomendable controlar los niveles séricos como ayuda para guiar la terapia. A menos que el paciente haya recibido una dosis de ataque inicial, deben pasar al menos 6 días, una vez comenzado el tratamiento, para poder controlar los niveles séricos y así permitir que dichos niveles alcancen el estado de estabilidad. Los niveles séricos terapéuticos sugeridos en el perro son 0,9-3 ng/ml (algunos creen que los niveles que están por encima de 2,5 ng/ml son "tóxicos") y 0,9-2 ng/ml en gatos (Neff-Davis, 1985). Para otras especies, valores de 0,5-2 ng/ml pueden ser utilizados como una guía. Los niveles en el extremo más alto del rango sugerido pueden ser necesarios para tratar algunas arritmias atriales, pero también pueden aumentar la incidencia de efectos adversos. Por lo general, se recomienda un nivel bajo (justo antes de la siguiente dosis o al menos 8 horas después de la última dosis), pero es aceptable tomar la mustra en cualquier momento.
- Apetito/peso.
- Frecuencia cardíaca, cambios electrocardiográficos.
- Electrólitos séricos.
- Eficacia clínica para la insuficiencia cardíaca congestiva (mejor perfusión, disminución del edema, aumento de los niveles de oxígeno en sangre venosa o arterial).

Información al cliente

■ Contactar con el veterinario si el animal muestra cambios en la conducta, si presenta vómitos, diarrea, falta de apetito, signos clínicos de cólico (en los caballos), o si se vuelve letárgico o está deprimido.

Química/Sinónimos

La digoxina, un glucósido cardíaco, tiene gusto amargo y se presenta como un polvo cristalino blanco o como cristales transparentes a blancos. Es casi insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol diluido y muy poco soluble en solución de propilenglicol al 40%. Por encima de los 235 °C se funde con descomposición.

La digoxina también se conoce como digoxinum o digoxosidum; hay muchas marcas comerciales. En ocasiones, la digoxina es descrita como digitálicos.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La formulación inyectable comercial tiene propilenglicol al 40% y alcohol al 10%, con un pH de 6,6-7,4.

Las tabletas, las cápsulas, el elixir y la formulación inyectable de digoxina deben almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C) y ser protegidos de la luz.

A pH 5-8, la digoxina es estable pero en soluciones con pH inferior a 3 se hidroliza.

El producto inyectable es compatible con la mayoría de las soluciones para uso IV, incluyendo la solución lactada de Ringer, dextrosa al 5% en agua y solución salina normal. Para evitar la posibilidad de que se produzca una precipitación, un fabricante (Glaxo Wellcome) recomienda que el producto inyectable sea diluido a un volumen al menos 4 veces superior, usando agua estéril, dextrosa al 5% en agua o solución salina normal. La digoxina invectable es compatible con tosilato de bretilio, clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de lidocaína y clorhidrato de verapamilo.

La digoxina es incompatible con el clorhidrato de dobutamina, ácidos y álcalis. El fabricante no recomienda mezclar la digoxina inyectable con otros medicamentos. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluvente usado; consultar con referencias espcializadas o con farmacéuticos de hospitales para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

Hay diferencias de biodisponibilidad entre las formulaciones y en las tabletas elaboradas por diferentes fabricantes. Se recomienda usar las tabletas de un fabricante en el cual el clínico tenga confianza y no intercambiar rutinariamente marcas comerciales. Cuando se desea cambiar una formulación en uso, se pueden utilizar los siguientes valores de biodisponibilidad como guía para modificar la dosis: IV ≈ 100%; IM ≈ 80%; tabletas orales ≈ 60%; Elixir oral ≈ 75%; cápsulas orales ≈ 90-100%. La biodisponibilidad de la digoxina en las especies veterinarias sólo ha sido estudiada en forma limitada. Un estudio en perros mostró valores similares a aquellos correspondientes a las tabletas y el elixir para uso oral, pero en los caballos, la dosis intragástrica mostró una biodisponibilidad del 20%.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Los productos aprobados para uso veterinario ya no están disponibles en el comercio en los EE.UU.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Digoxina (inyectable): 0,1 mg/ml en ampollas de 1 ml (uso pediátrico) y 0,25 mg/ml en ampollas de 2 ml; Tubex o Carpuject de 1 y 2 ml; Lanoxin® (Glaxo Wellcome); (Rx); genérico; (Rx).

Digoxina (tabletas): 0,125 mg y 0,25 mg; Lanoxin® (Glaxo Wellcome); Digitek® (Bertek Pharm); genérico; (Rx).

Digoxina (en cápsulas): 0,05 mg, 0,1 mg y 0,2 mg; Lanoxicaps® (Cardinal Health); (Rx).

Digoxina (elixir pediátrico): 0,05 mg/ml en frasco gotero de 60 ml y UD de 2,5 y 5 ml; genérico; (Rx).

DIHIDROTAQUISTEROL (DHT)

DHT®, Hytakerol®

ANÁLOGO DE LA VITAMINA D

Consideraciones al recetar

- Las formulaciones comerciales informadas han sido discontinuadas; puede estar disponible en farmacias magistrales.
- Análogo de la vitamina D para la hipocalcemia secundaria al hipoparatidoidismo o la enfermedad
- ▶ Eleva la calcemia más rápido que el ergocalciferol y los efectos se disipan con mayor rapidez una vez suspendida su administración.
- ▶ Contraindicaciones: hipercalcemia, intoxicación con vitamina D. síndrome de malabsorción o sensibilidad anormal a los efectos de la vitamina D. Extremo cuidado: hiperfosfatemia, disfunción renal (cuando se recibe la droga para indicaciones no renales)
- ▶ Efectos adversos: hipercalcemia (puede presentarse como polidipsia, poliuria y anorexia), nefrocalcinosis e hiperfosfatemia.
- Algunos animales son resistentes al tratamiento.
- ▶ Es obligatorio el control del calcio sérico.

Usos/Indicaciones

El dihidrotaquisterol se usa en los pequeños animales para el tratamiento de la hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo o grave enfermedad renal.

Farmacología/Acciones

El dihidrotaquisterol es hidrolizado en el hígado a 25-hidroxidihidrotaquisterol, que es la forma activa de la droga y un análogo del 1,25-dihidrovitamina D. Se considera que la vitamina D es una hormona y, junto con la parathormona (PTH) y la calcitonina, regula la homeostasis del calcio en el cuerpo. Análogos activos (o metabolitos) de la vitamina D favorecen la absorción del calcio a través del tracto gastrointestinal, promueven la reabsorción del calcio a nivel de los túbulos renales y aumentan la velocidad de acreción y resorción de minerales en el hueso.

Farmacocinética

Si la absorción de grasa es normal, los análogos de la vitamina D se absorben con facilidad a través del tracto gastrointestinal (intestino delgado). Hay informes anecdóticos de perros y gatos que no responden a las formulaciones en forma de tabletas o cápsulas, pero sí lo hacen a la formulación líquida oral. Se requiere bilis para una adecuada absorción y los pacientes con esteatorrea, enfermedad hepática o biliar tendrán una absorción disminuida. El dihidrotaquisterol es hidrolizado en el hígado a 25-hidroxi-dihidrotaquisterol, el cual es la forma activa de la droga. A diferencia de otras formas de vitamina D, el dihidrotaquisterol no requiere de la activación de la parathormona en los riñones. El máximo efecto terapéutico suele alcanzarse dentro de la primera semana de tratamiento. El dihidrotaquisterol se distingue de otras formas de vitamina D, porque se descarga (deja de actuar) relativamente rápido (1-3 semanas).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Está contraindicado en pacientes con hipercalcemia, intoxicación con vitamina D, síndrome de malabsorción o sensibilidad anormal a los efectos de la vitamina D. Debe ser usado con mucho cuidado en pacientes con hiperfosfatemia (muchos clínicos creen que la hiperfosfatemia o el producto combinado calcio/fósforo >70 mg/dl es una contraindicación para su uso) o disfunción renal (cuando éstos reciben el fármaco por una causa no renal).

Efectos adversos

La hipercalcemia, la nefrocalcinosis y la hiperfosfatemia son posibles complicaciones del tratamiento con dihidrotaquisterol. Los signos clínicos de hipercalcemia incluyen polidipsia, poliuria y anorexia. El control de los niveles séricos de calcio es obligatorio mientras se usa esta droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

La hipervitaminosis D ha causado anormalidades fetales en varias especies. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La vitamina D se excreta en la leche en cantidades limitadas; usar con cuidado.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La ingestión aguda debe ser manejada utilizando protocolos establecidos para eliminar o prevenir la absorción de la droga a través del sistema digestivo. La administración oral de vaselina líquida puede reducir la absorción y favorecer la eliminación fecal.

La hipercalcemia secundaria a la administración de dihidrotaquisterol a largo plazo debe tratarse, en primer lugar, suspendiendo temporariamente dicha droga y el calcio exógeno. Cuando la hipercalcemia es grave se pueden administrar furosemida, líquidos libres de calcio (por ej., solución salina normal) por vía IV, acidificantes de la orina y corticosteroides. Debido a la prolongada duración de su acción (por lo general 1 semana, pero puede ser de hasta 3 semanas), la hipercalcemia puede persistir. Cuando la calcemia retorna a valores normales, se debe volver a comenzar con la administración del dihidrotaquisterol y calcio a dosis reducida, controlando de cerca los niveles séricos de calcio.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dihidrotaquisterol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CALCIO CON AGENTES QUELANTES DEL FÓSFORO (por ej., carbonato de calcio). Su uso con análogos de la vitamina D puede inducir hipercalcemia.
- CORTICOSTEROIDES. Pueden anular los efectos de los análogos de la vitamina D.

- DIGOXINA O VERAPAMILO. Los pacientes que están recibiendo verapamilo o digoxina son sensibles a los efectos de la hipercalcemia: aumentar los controles.
- VASELINA, SUCRALFATO o COLESTIRAMINA. Pueden reducir la absorción de la droga.
- FENITOÍNA, BARBITÚRICOS o PRIMIDONA. Pueden inducir al sistema de enzimas hepáticas y aumentar el metabolismo de los análogos de la vitamina D disminuyendo así su actividad.
- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACIDAS. Pueden causar hipercalcemia cuando se los administra junto con análogos de la vitamina D.

Consideraciones de laboratorio

■ Los niveles de **colesterol sérico** pueden resultar falsamente elevados con los análogos de la vitamina D cuando se usa la reacción de Zlatkis-Zak para su determinación.

Posologías

El tratamiento con vitamina D para los cuadros hipocalcémicos se usa, con frecuencia, junto con la administración de productos con calcio. Veánse la monografía Calcio o las referencias citadas más adelante, para obtener más información.

CANINOS:

Para la hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo:

- a) Al inicio, 0,03 mg/kg oral durante varios días o hasta que se haya demostrado su efecto; luego, administrar 0,02 mg/kg durante 2 días y luego 0,01 mg/kg/día. La mascota debe permanecer hospitalizada hasta que la concentración sérica de calcio permanezca estable entre 8-9,5 mg/dl. Volver a controlar el calcio sérico a intervalos semanales durante la primera fase de tratamiento, y luego cada 2-3 meses a largo plazo. Algunos perros y gatos que parecen ser resistentes al tratamiento mediante tabletas o cápsulas pueden responder a la formulación líquida (Feldman, 2005a).
- b) Una vez controlados los signos de hipocalcemia que ponen en riesgo la vida, por medio de la administración IV de calcio, dar dihidrotaquisterol a una dosis inicial de 0,03-0,06 mg/kg/día, oral, durante 2-3 días; luego, 0,02-0,03 mg/kg/día durante 2-3 días; y por último, 0,01 mg/kg/día hasta que se requiera un nuevo ajuste de la dosis. Los niveles séricos estables de calcio (8,5-9,5 mg/dl) suelen alcanzarse en 1 semana. Medir el calcio sérico 2 veces por día durante la etapa inicial del tratamiento hasta alcanzar niveles estables en el rango normal/bajo (Peterson, 1986).
- c) Para el hipoparatiroidismo secundario: durante el período de ataque inicial con calcio y dihidrotaquisterol, controlar el calcio sérico 1-2 veces por día, durante 5-10 días. Dar la dosis de ataque de dihidrotaquisterol a 0,02-0,05 mg/kg oral, 1 vez por día, durante 2-3 días; luego, 0,01-0,03 mg/kg oral, 1 vez por día, durante 1 semana. Una vez alcanzado un nivel sérico de calcio normal-bajo, administrar 0,01 mg/kg oral 1 vez, día por medio, y luego cada 72 horas hasta que, finalmente, pueda suspenderse su adminsitración. Se debe individualizar la dosis para cada animal. Durante el período de ataque, el calcio se debe administrar a una dosis de 25-50 mg (de calcio elemental)/kg/día, 2-4 veces por día. Después de 1 semana, disminuir a 15-25 mg/kg (de calcio elemental)/kg/día en dosis dividida y seguir reduciéndola gradualmente. El objetivo es mantener los niveles séricos de calcio en un rango normal bajo (7,5-9,7 mg/dl) de forma tal que el tejido paratiroideo remanente responda a través de mecanismos de retroalimentación.

Para el hipoparatiroidismo primario (los animales requerirán tratamiento de por vida): el esquema de ataque es el mismo que para el hipoparatiroidismo secundario. Luego, se puede administrar el dihidrotaquisterol a una dosis de 0,01 mg/kg, oral, 1 vez por día y, eventualmente, día por medio, si el nivel sérico de calcio lo permite. Reducir la suplementación oral de calcio a la dosis más baja posible; se puede considerar su remplazo por una dieta rica en calcio. El control de los niveles de calcio puede ser reducido a 1-2 veces por mes, una vez que se ha completado el esquema de ataque y el animal está relativamente estable. Los ajustes de la dosis de dihidrotaquisterol o calcio deben ser hechos en incrementos del 25%. Eventualmente, el animal puede sólo necesitar ser controlado (calcio sérico) varias veces al año (Meuten y Armstrong, 1989).

Para la hipercalcemia secundaria a una insuficiencia renal grave: Nota: debido a que la acción del dihidrotaquisterol se prolonga mucho después de suspender su administración (en comparación con el calcitriol), muchos endocrinólogos/nefrólogos prefieren usar calcitriol.

- a) Una vez controlada la hiperfosfatemia (no usar calcio y vitamina D si el producto calcio/fosfato es superior a 70 mg/dl), emplear carbonato de calcio oral. Si el calcio solo no resuelve la hipocalcemia, agregar dihidrotaquisterol a 0,125 mg por perro, oral, 3 veces por semana. Ajustar la dosis basándose en determinaciones seriadas de calcio. El efecto máximo puede requerir 2-4 semanas y la duración puede persistir hasta 1 semana después de suspender el tratamiento (Allen, 1989).
- b) En combinación con el tratamiento con calcio, administrar al inicio dihidrotaquisterol a 0,03 mg/kg/día durante 2 días, luego a 0,02 mg/kg/día durante 2 días, y posteriormente a 0,01 mg/kg/día como dosis de mantenimiento (Kay y Richter, 1988).

FELINOS:

Para la hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo:

- a) Comenzar con 0,03 mg/kg oral durante varios días o hasta lograr un efecto, y luego dar 0,02 mg/kg durante 2 días, y seguir con 0,01 mg/kg/día. La mascota debe permanecer hospitalizada hasta que la concentración sérica de calcio continúe estable entre 8-9,5 mg/dl. Volver a evaluar el calcio sérico en forma semanal durante la primera etapa del tratamiento; controlar a intervalos de 2-3 meses a largo plazo. Algunos perros y gatos que parecen ser resistentes al tratamiento con tabletas o cápsulas pueden responder a la formulación líquida (Feldman, 2005a).
- b) En combinación con el tratamiento con calcio (en un primer momento a 50-100 mg/kg/día de calcio elemental dividido en 3-4 tomas diarias), dar al comienzo dihidrotaquisterol a 0,125-0,25 mg oral por día, durante 2-3 días; luego a 0,08-0,125 mg por día, durante 2-3 días y, por último, 0,05 mg oral por día, hasta que sea necesario un nuevo ajuste de la dosis. Los niveles séricos estables de calcio (8,5-9,5 mg/dl) suelen ser alcanzados en alrededor de 1 semana. Continuar el control y ajustar las dosis de dihidrotaquisterol y calcio a los niveles más bajos para mantener la normocalcemia (Peterson y Randolph, 1989) (Nota: veáse la monografía Calcio para obtener mayor información).

Controles

■ Hay que controlar de cerca los niveles séricos de calcio (algunos

clínicos recomiendan hacerlo 2 veces por día) durante la fase inicial del tratamiento. Cuando el animal está estabilizado, la frecuencia de control puede reducirse pero nunca debe suspenderse. En todos los animales que reciben dihidrotaquisterol, hay que determinar los niveles de calcio al menos 2-4 veces por año.

■ Fósforo sérico (en particular en pacientes con insuficiencia renal).

Información al cliente

■ Los clientes deben ser informados sobre los signos clínicos de hipercalcemia (polidipsia, poliuria, anorexia) e hipocalcemia (temblores musculares, contracturas, tetania, debilidad, marcha envarada, ataxia, cambios de conducta y convulsiones), y se los debe instruir para que comuniquen estos síntomas al veterinario.

Química/Sinónimos

El dihidrotaquisterol, un análogo de la vitamina D, se presenta como cristales inodoros e incoloros o blancos, o como un polvo cristalino blanco. Es casi insoluble en agua, poco soluble en aceites vegetales y soluble en alcohol.

Puede también ser conocido como: DHT, diquisterol o dihidrotaquisterol2, AT 10, Atiten, DHT®, Dihydral®, Dygratyl®, Tachyrol® o Tachystin®.

Almacenamiento/Estabilidad

Todos los productos con dihidrotaquisterol deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C). Las cápsulas o las tabletas deben mantenerse en envases bien cerrados y resistentes al paso de la luz, y el concentrado oral debe guardarse en envases herméticos y resistentes a la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nota: aunque las siguientes formulaciones están aún enunciadas en algunas referencias actuales de medicina humana, los fabricantes han discontinuado su comercialización. Las formulaciones pueden estar disponibles en farmacias magistrales.

Dihidrotaquisterol (tabletas): 0,125 mg, 0,2 mg y 0,4 mg; DHT® (Roxane); (Rx).

Dihidrotaquisterol Intensol (solución): 0,2 mg/ml en frascos goteros de 30 ml; DHT® (Roxane); (Rx).

DILTIAZEM, CLORHIDRATO DE

Cardizem®, Dilacor XR®

BLOQUEANTE DE LOS CANALES DE CALCIO

Consideraciones al recetar

- Bloqueante de los canales de calcio usado en perros, gatos y hurones para la taquicardia supraventricular, la hipertensión o la cardiomiopatía hipertrófica; podría ser útil en caballos (después de realizar más investigaciones).
- Contraindicaciones: hipotensión grave, síndrome de seno enfermo, bloqueo atrioventricular de 2° y 3er grado, infarto agudo de miocardio, congestión pulmonar radiográficamente documentada, hipersensibilidad.
- Precaución: en pacientes gerontes o en aquellos con insuficiencia cardíaca (en particular si también están recibiendo beta-bloqueantes) o deterioro de la función hepática o renal.
- Posible agente teratogénico (en altas dosis).

Usos/Indicaciones

El diltiazem puede ser útil para el tratamiento de la hipertensión, la fibrilación atrial y la taquicardia supraventricular.

Ha sido la droga elegida por muchos clínicos para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica felina, pero el entusiasmo vinculado con su empleo para esa indicación ha disminuido considerablemente en los últimos años, ya que su eficacia parece ser cuestionable.

Farmacología/Acciones

El diltiazem es un bloqueante de los canales de calcio con una acción similar a la del verapamilo o la nifedipina. A pesar de que el mecanismo exacto sigue sin conocerse, el diltiazem inhibe el ingreso a través de la membrana de los iones de calcio localizados en posición extracelular en las células miocárdicas y el músculo liso vascular, pero sin alterar la concentración sérica de calcio. El efecto neto de esta acción es inhibir la contractilidad cardíaca y del músculo liso dilatando, de esta forma, las principales arterias sistémicas y coronarias. Disminuye la resistencia periférica total, la presión sanguínea y la poscarga cardíaca.

El diltiazem tiene efectos sobre la conducción cardíaca. Enlentece la conducción en el nódulo atrioventricular y prolonga los tiempos refractarios. Rara vez afecta la conducción del nódulo sinoatrial, pero en pacientes con síndrome de seno enfermo puede reducir la frecuencia cardíaca en reposo.

Aunque el diltiazem puede causar un efecto inotrópico negativo, éste no suele tener importancia clínica (a diferencia de lo que sucede con el verapamilo o la nifedipina). El diltiazem no parece afectar la concentración plasmática de renina, aldosterona, glucosa o insulina.

Farmacocinética

En las personas, después de la administración oral, alrededor del 80% de la dosis se absorbe con rapidez a través del intestino, pero debido a un gran efecto de primer paso, sólo la mitad de la droga absorbida alcanza la circulación sistémica. La biodisponibilidad

en gatos varía entre 50 y 80%, y los niveles máximos se producen en alrededor de 45 minutos posadministración oral. En los perros, la biodisponibilidad puede ser sólo del 30%. Los datos farmacocinéticos de un producto de larga acción (Cardizem® CD) administrado a 10 mg/kg 1 vez por día en gatos sanos fueron: biodisponibilidad = 22-59%; vida media = 411 ± 59 minutos; niveles máximos alcanzados en 340 ± 140 minutos. En las personas, aproximadamente el 75% de la droga está unido a las proteínas plasmáticas. El diltiazem ingresa en la leche en concentraciones que se aproximan a las encontradas en el plasma. Si metaboliza con rapidez y por completo en el hígado, dando lugar a varios metabolitos, incluyendo dos que son activos. La vida media sérica es de unas 2 horas en gatos, de alrededor de 3 horas en el perro y de unos 90 minutos en los caballos. En las personas, la vida media de eliminación varía entre 3,5 y 10 horas. El deterioro de la función renal puede aumentar sólo un poco la vida media.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El diltiazem está contraindicado en pacientes con grave hipotensión (presión sistólica <90 mm Hg), síndrome de seno enfermo o bloqueo atrioventricular de 2° o 3^{er} grado (a menos que esté colocado un marcapasos en funcionamiento), infarto agudo de miocardio, congestión pulmonar radiográficamente documentada o cuando el paciente es hipersensible a la droga.

Debe ser usado con cuidado en pacientes gerontes o en aquellos con insuficiencia cardíaca (en particular si están recibiendo beta-bloqueantes) o deterioro de la función hepática o renal.

Cuando se administra directamente por vía IV, esto se debe hacer en un lapso de al menos 2 minutos.

Efectos adversos

A la dosis usual, la bradicardia es el principal efecto colateral informado en los perros. En los gatos, el vómito es el efecto colateral más común. En cualquier especie podría observarse la presentación de letargia, malestar gastrointestinal (anorexia), hipotensión, bloqueo cardíaco u otras alteraciones del ritmo, efectos sobre el SNC, erupción cutánea o elevaciones de los valores correspondientes a las pruebas de función hepática.

Los gatos que reciben 60 mg en forma de pellet de liberación sostenida (encontrado en una cápsula de liberación sostenida de 240 mg) están predispuestos a desarrollar efectos adversos significativos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Altas dosis en roedores han provocado un aumento de muertes fetales y de anormalidades esqueléticas. Se debe usar durante la preñez sólo cuando los beneficios superan a los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

El diltiazem se excreta en la leche y las concentraciones pueden aproximarse a aquellas encontradas en el suero; usar durante la lactancia con cautela.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La $\rm DL_{50}$ oral en los perros es superior a 50 mg/kg. Los signos clínicos observados después de una sobredosis pueden incluir bloqueo cardíaco, bradicardia, hipotensión e insuficiencia cardíaca. El tratamiento debe consistir en protocolos de vaciamiento intestinal (cuando son requeridos) y tratamientos de sostén y mantenimiento. Se puede utilizar atropina para el tratamiento de la bradicardia o de los bloqueos atrioventriculares de 2º o 3er grado. Si éstos no responden al bloqueo vagal se puede tratar con isoproterenol (con cautela). Los bloqueos fi-

jos pueden requerir la colocación de un marcapasos. Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la hipotensión pueden ser necesarios los inotrópicos (por ej., dobutamina, dopamina, isoproterenol) y vasopresores (por ej., dopamina, norepinefrina). Una lenta infusión de calcio (de gluconato de calcio al 10% a razón de 1 ml/10 kg) puede ser útil en los casos de intoxicación aguda grave.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo diltiazem, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS GENERALES. Pueden aumentar los efectos depresores cardíacos del diltiazem.
- BENZODIACEPINAS. El diltiazem puede incrementar el nivel de las benzodiacepinas.
- BETA-BLOQUEANTES. El diltiazem puede aumentar la posibilidad de bradicardias, bloqueo atrioventricular o insuficiencia cardíaca congestiva desarrollada en pacientes que también están recibiendo beta-bloqueantes (incluyendo beta-bloqueantes oftálmicos); además, el diltiazem puede aumentar sustancialmente la biodisponibilidad del propranolol.
- BUSPIRONA. El diltiazem puede aumentar los niveles de buspirona.
- DIGOXINA. A pesar de que hay datos conflictivos acerca de si el diltiazem afecta a la farmacocinética de la digoxina, hay que controlar de cerca los niveles séricos de esta última.
- CIMETIDINA/RANITIDINA. La cimetidina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de diltiazem; es fundamental aumentar los controles sobre los efectos de este último. La ranitidina también puede afectar la concentración del diltiazem, pero en menor extensión.
- CICLOSPORINA. El diltiazem puede aumentar los niveles séricos de ciclosporina; puede ser necesario aumentar los controles y ajustar las dosis.
- RIFAMPINA. Puede disminuir los niveles de diltiazem.
- QUINIDINA. El diltiazem puede aumentar las concentraciones séricas de quinidina; puede ser necesario aumentar los controles y ajustar las dosis.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares:

- a) Para el manejo agudo: 0,125-0,35 mg/kg IV; para el manejo a largo plazo: 0,5-1,5 mg/kg oral cada 8 horas (usado en combinación con digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva) (Wright, 2000).
- b) Para el tratamiento agudo de la taquicardia atrial: 0,05-0,15 mg/kg IV lento, repetido cada 5 minutos hasta efecto o hasta alcanzar una dosis total 0,1-0,3 mg/kg; o dar 0,5 mg/kg oral seguido por 0,25 mg/kg oral, cada 1 hora, hasta conversión o hasta una dosis total oral de 1,5-2 mg/kg. En el manejo crónico se puede dar una dosis incial de 0,5 mg/kg oral cada 8 horas hasta 2 mg/kg (Ware, 2000).
- c) Para el tratamiento de emergencia: comenzar con 0,25 mg/kg en bolo IV dado en un lapso de 2 minutos; seguir con bolos de 0,25 mg/kg repetidos a intervalos de 15 minutos, hasta que ocurra la conversión o hasta una dosis total máxima de 0,75 mg/kg (Rush, 2005b).

Para las arritmias supraventriculares, la cardiomiopatía hipertrófica o la hipertensión: a) 0,5-1,5 mg/kg oral cada 8 horas; aumentar la dosis hasta efecto (Miller, Tilley y col., 1994).

Para el manejo de emergencia por hipertensión, cuando no se dispone de nitroprusiato:

 a) 0,5 mg/kg oral cada 6 horas (si la presión sanguínea no está controlada, se puede agregar un beta-bloqueante, como por ejemplo, atenolol) (Brown y Henik, 2000).

FELINOS:

Para el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares:

- a) 0,5-1 (hasta 1,5) mg/kg oral cada 8 horas (Pion, 1992).
- b) Para el manejo agudo: 0,125-0,35 mg/kg IV; para el manejo a largo plazo: 7,5 mg (por gato) oral cada 8 horas usado en combinación con digoxina en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, a menos que el gato tenga cardiomiopatía hipertrófica y fibrilación atrial; no usar digoxina posteriormente (Wright, 2000).
- c) Para el tratamiento de emergencia; comenzar con 0,25 mg/kg en bolo IV en un lapso de 2 minutos; luego seguir con bolos de 0,25 mg/kg a intervalos de 15 minutos, hasta que ocurra la conversión o hasta una dosis máxima de 0,75 mg/kg (Rush, 2005b).

Para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica:

- a) 7,5 mg oral cada 8-12 horas; formulaciones de acción prolongada: Cardiazem® CD Capsules, 10 mg/kg 1 vez por día; Dilacor® XR Capsules, 15-30 mg totales cada 12-24 horas. Algunos gatos toleran 60 mg por día, pero la presentación de vómitos puede ser un problema (Fox, 2000).
- b) 1,75-2,5 mg/kg oral cada 8 horas o liberación sostenida (Dilacor®) a 30 mg (dosis total) oral cada 12 horas (Ware y Keene, 2000).

Para las arritmias supraventriculares, la cardiomiopatía hipertrófica y la hipertensión:

- a) 0,5-2,5 mg/kg oral cada 8 horas (Miller, Tilley y col., 1994). Para el manejo de emergencia de la hipertensión cuando no es posible disponer nitroprusiato:
- a) 0,5 mg/kg oral cada 6 horas (si la presión sanguínea no está controlada, se puede agregar un beta-bloqueante, como por ejemplo, atenolol) (Brown y Henik, 2000).

HURONES:

Para la cardiomiopatía hipertrófica:

 a) 2-7,5 mg/kg oral, 2 veces por día; ajustar la dosis según sea necesario. Puede producirse un bloqueo cardíaco (Williams, 2000).

Controles

- Electrocardiograma/Frecuencia cardíaca.
- Presión sanguínea.
- Efectos adversos.

Información al cliente

Informar a los clientes sobre los posibles efectos adversos. Poner énfasis en la necesidad de que el propietario siga el esquema de dosificación.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de diltiazem, un bloqueante de los canales de calcio, se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino con gusto amargo. Es soluble en agua y alcohol. La potencia puede ser expresada en términos de base (fracción activa) o de

sal. Las dosis se expresan, la mayoría de las veces, en términos de la sal.

El diltiazem también se conoce como: CRD-401, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de latiazem y MK-793; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las formulaciones orales con diltiazem deben almacenarse a temperatura ambiente en envases herméticos resistentes al paso de la luz.

El polvo para inyección debe guardarse a 15-30 °C. Una vez reconstituido, se debe descartar después de 24 horas. El diltiazem es compatible con digoxina en dextrosa al 5% en agua y cloruro de sodio al 0,9%, bumetamida, dobutamida, dopamina, epinefrina, lidocaína, morfina, nitroglicerina, cloruro de potasio, nitroprusiato sódico y vasopresina. Es incompatible con diazepam, furosemida, fenitoína y tiopental.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Diltiazem (tabletas): 30 mg, 60 mg, 90 mg y 120 mg; Cardiazem® (Biovail); genérico; (Rx).

Diltiazem (tabletas y cápsulas de liberación extendida/sostenida): 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 y 420 mg; Cardiazem CD® y LA® (Biovail); Cartia XT® (Andrx); Dilacor XR® (Watson); Tiazac® (Forest), Diltia XT® y Taztia XT® (Andrx); Dilt-CD® y XR® (Apotex); genérico; (Rx)

Diltiazem inyectable: 5 mg/ml en frascos de 5, 10 y 25 ml; 25 mg en envase monodosis (paquete con 6 jeringas Lyo-Ject con diluvente); *Cardiazem*® (Biovail); genérico; (Rx).

DIMENHIDRINATO

Dramamine®

ANTIHISTAMÍNICO

Consideraciones al recetar

- Antihistamínico usado principalmente para la prevención de la cinetosis en perros y gatos; puede ser útil como tratamiento adyuvante para la pancreatitis felina.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a esta droga u otras de su clase.
- Cautela: glaucoma de ángulo cerrado, obstrucción gastrointestinal o urinaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertiroidismo, desórdenes convulsivantes, enfermedad cardiovascular o hipertensión; puede enmascarar los signos clínicos de ototoxicidad.
- ▶ Efectos adversos: depresión del SNC y efectos anticolinérgicos. Los efectos gastrointestinales (diarrea, vómitos, anorexia) son menos comunes.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, el dimenhidrinato se usa principalmente

por sus efectos antieméticos para los vómitos y para el tratamiento profiláctico de la cinetosis (enfermedad del movimiento) en perros y gatos. El dimenhidrinato puede ser útil como tratamiento adyuvante para la pancreatitis felina. Como se piensa que el dimenhidrinato es una "difenhidramina de mitad de potencia", puede emplearse siempre que se desee un bloqueante de los receptores histamínicos H₁.

Farmacología/Acciones

El dimenhidrinato tiene efectos antihistamínicos (H₁), antieméticos, anticolinérgicos, depresores del SNC y anestésicos locales. Se piensa que estas acciones farmacológicas son el resultado de la fracción difenhidramina. Usado con mayor frecuencia por sus efectos antieméticos y sobre la cinetosis, el mecanismo de acción exacto para esta indicación es desconocido pero la droga inhibe la estimulación vestibular. Las acciones anticolinérgicas del dimenhidrinato pueden tener un papel en el bloqueo de la estimulación de la acetilcolina en los sistemas vestibular y reticular. Después de unos pocos días de tratamiento, puede haber cierto grado de tolerancia a los efectos depresores sobre el SNC; el uso prolongado también puede disminuir su efectividad antiemética.

En teoría, los bloqueantes de los receptores histamínicos H_1 (difenhidramina, dimenhidrinato, etc.) y H_2 (ranitidina, famotidina, etc.) pueden reducir los aumentos de la permeabilidad microvascular mediada por histamina, asociados con el desarrollo de necrosis hemorrágica en la pancreatitis felina.

Farmacocinética

La farmacocinética de este agente aparentemente no ha sido estudiada en especies veterinarias. En las personas, la droga se absorbien después de la administración oral, y los efectos antieméticos se presentan a los 30 minutos de su administración. Dichos efectos ocurren casi de inmediato después de la inyección IV. La duración del efecto suele ser de 3-6 horas.

La difenhidramina se metaboliza en el hígado y la mayor parte de la droga se excreta como metabolitos en la orina. La vida media de eliminación terminal en las personas adultas varía entre 2,4 y 9,3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El dimenhidrinato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este u otros antihistamínicos de su clase. Debido a su actividad anticolinérgica, los antihistamínicos deben ser usados con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, obstrucción piloroduodenal y de cuello vesical, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica si las secreciones mucosas son un problema. Además, se deben emplear con precaución en pacientes con hipertiroidismo, desórdenes convulsivantes, enfermedad cardiovascular o hipertensión. Puede enmascarar los signos clínicos de ototoxicidad y, por lo tanto, esto debe tenerse en cuenta cuando se administra dimenhidrinato de manera concomitante con drogas ototóxicas.

Los efectos sedantes de los antihistamínicos pueden afectar en forma adversa el rendimiento de los perros de trabajo.

Efectos adversos

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son depresión del SNC (letargia, somnolencia) y efectos anticolinérgicos (boca seca, retención urinaria). Los efectos gastrointestinales (diarrea, vómitos, anorexia) son menos comunes, pero han sido observados. Los efectos sedantes de los antihistamínicos pueden disminuir con el tiempo.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no se administran cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Pequeñas cantidades de dimenhidrinato se excretan en la leche; es poco probable que esto represente mucho riesgo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede causar estimulación del SNC (excitación a convulsiones) o depresión (letargia a coma), efectos anticolinérgicos, depresión respiratoria y muerte. El tratamiento consiste en el vaciamiento del intestino si hubo ingestión oral. Inducir vómitos si el paciente está alerta y el estado neurológico central es estable. Posterior a la inducción del vómito o el lavado gástrico se puede administrar un catártico salino y/o carbón activado. El tratamiento de otros signos clínicos debe ser llevado a cabo con procedimientos sintomáticos y de sostén. En las personas se recomienda la administración IV de fenitoína para el tratamiento de las convulsiones causadas por sobredosis de un antihistamínico; hay que evitar el uso de barbitúricos y diazepam.

Interacciones medicamentosas

Se ha probado que el dimenhidrinato induce a las enzimas microsomales hepáticas en los animales (la especie no ha sido especificada); la importancia clínica de este efecto no está clara.

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dimenhidrinato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS ANTICOLINÉRGICAS (incluyendo antidepresivos tricíclicos). El dimenhidrinato puede potenciar los efectos de otros agentes anticolinérgicos.
- DEPRESORES DEL SNC. Puede ocurrir aumento de la sedación si el dimenhidrinato (difenhidramina) se combina con otros depresores del SNC.

Consideraciones de laboratorio

Los antihistamínicos pueden disminuir la formación de ronchas y ruborización en las intradermorreacciones. En las personas, se sugiere suspender la administración de antihistamínicos al menos 4 días antes de la prueba.

Posologías

CANINOS:

Para la prevención y el tratamiento de la cinetosis:

- a) 25-50 mg oral, 1-3 veces por día (Morgan, 1988).
- b) 4-8 mg/kg oral cada 8 horas (Washabau y Elie, 1995; Dowling, 2003a).

Como un antihistamínico:

a) 4-8 mg/kg cada 8-12 horas (Papich, 2000).

FELINOS:

Para la prevención y el tratamiento de la cinetosis/vómitos:

- a) 12,5 mg (dosis total) oral cada 8 horas (Davis, 1985b).
- b) 12,5 mg oral 1-3 veces por día (Morgan, 1988).
- c) 8 mg/kg oral cada 8 horas (DeNovo, 1986; Scherk, 2003c).
- d) 4-8 mg/kg oral cada 8 horas (Washabau y Elie, 1995; Dowling, 2003a).

Como un antihistamínico:

a) 4 mg/gato oral cada 8 horas (Scherk, 2006).

Para el tratamiento adyuvante de la pancreatitis:

a) 8 mg/kg oral cada 8 horas (Scherk, 2005a).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (sedación, signos anticolinérgicos, etc.).

Química/Sinónimos

El dimenhidrinato, un antihistamínico derivado de la etanolamina, contiene aproximadamente 54% de difenhidramina y 46% de 8-cloroteofilina. Se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo, con un rango de fusión de 102-107 °C. Es ligeramente soluble en agua y libremente soluble en propilenglicol o alcohol. El pH de la formulación inyectable disponible en el comercio es 6,4-7,2.

El dimenhidrinato también se conoce como: cloranautina, dimenhydratum y teoclato de difenhidramina; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos con dimenhidrinato deben almacenarse a temperatura ambiente; evitar el congelamiento de la solución oral y los productos inyectables. La solución oral debe guardarse en envases herméticos; las tabletas deben conservarse en envases bien cerrados.

La formulación inyectable es físicamente compatible con todas las soluciones utilizadas con frecuencia para remplazo por vía IV y con las siguientes drogas: sulfato de amikacina, sulfato de atropina, gluconato de calcio, succinato sódico de cloranfenicol, corticotropina, diatrizoato meglumínico y sódico, clorhidrato de difenhidramina, droperidol, citrato de fentanilo, heparina sódica, iotalamato meglumínico y sódico, clorhidrato de meperidina, meticilina sódica, metoclopramida, sulfato de morfina, bitartrato de norepinfrina, clorhidrato de oxitetraciclina, penicilina G potásica, lactato de pentazocina, perfenacina, fenobarbital sódico, cloruro de potasio, bromuro de escopolamina, clorhidrato de vancomicina y vitaminas del complejo B con vitamina C.

Las siguientes drogas son físicamente incompatibles o son compatibles sólo en ciertas concentraciones con el dimenhidrinato: aminofilina, cloruro de amonio, amobarbital sódico, tartrato de butorfanol, glucopirrolato, succinato sódico de hidrocortisona, hidroxicina, yodipamida meglumínica, pentobarbital sódico, edisilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina, clorhidrato de tetraciclina y tiopental sódico. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con un farmacéutico de hospital o con referencias especializadas para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dimenhidrinato (tabletas): 50 mg (regular y masticable); *Dramamine*® (Upjohn); *Calm-X*® (Republic Drug); *Dimetabs*® (Jones Medical); *Tiptone*® (Del Pharmaceuticals); generico; (productos de venta libre y bajo receta [sólo *Dimetabs*®]).

Dimenhidrinato líquido: 12,5 mg/4 ml en 90 ml, 0,47 L y 3,8 L; 12,5 mg/5 ml en 120 ml; 15,62 mg/5 ml en 480 ml; *Dramamine*® y *Children's Dramamine*® (Upjohn); genérico; (venta libre).

Dimenhidrinato (inyectable) 50 mg/ml en ampollas de 1 ml; frascos de 1 y 10 ml; *Dinate*® (Seatrace); *Dramanate*® (Pasadena); *Dy*menate® (Keene); *Hydrate*® (Hyrex); genérico; (Rx).

DIMERCAPROL BAL

BAL in Oil®

ANTÍDOTO

Consideraciones al recetar

- Quelante para arsenicales; algunas veces usado para compuestos con plomo, mercurio y oro.
- Contraindicaciones: pacientes con deterioro de la función hepática, a menos que se deba a intoxicación aguda con arsénico, y en casos de intoxicación con hierro, cadmio y selenio.
- ▶ Cautela: pacientes con deterioro de la función renal.
- ▶ Alcaliniza la orina.
- Administrar por vía IM profunda (dolorosa).
- Efectos adversos: por lo general son transitorios y pueden incluir vómitos y convulsiones con las dosis más altas; aumenta la presión sanguínea con posible taquicardia.

Usos/Indicaciones

El principal uso del dimercaprol en medicina veterinaria es para el tratamiento de intoxicaciones causadas por compuestos arsenicales. En ocasiones, se usa para la intoxicación con plomo, mercurio y oro.

Farmacología/Acciones

Los grupos sulfidrilos encontrados en el dimercaprol forman complejos heterocíclico en anillo con los metales pesados, principalmente arsénico, plomo, mercurio y oro. Esta unión ayuda a prevenir o reducir la unión de los metales pesados con las enzimas dependientes del sulfidrilo. Los distintos metales tienen diferentes afinidades tanto para el dimercaprol como para las enzimas dependientes del sulfidrilo, y la droga es relativamente inefectiva en la quelación de algunos metales (como el selenio). La quelación con el dimercaprol no es irreversible y los metales pueden disociarse del complejo en la medida que la concentración del dimercaprol disminuye, en ambientes ácidos o si es oxidado. El complejo dimercaprol-metal es excretado por vía renal y fecal.

Farmacocinética

Después de la inyección IM se alcanzan los niveles sanguíneos máximos en 30-60 minutos. La droga se absorbe lentamente a través de la piel después de la administración tópica.

El dimercaprol se distribuye por todo el cuerpo, incluyendo el cerebro. Los niveles tisulares más altos se encuentran en el hígado y los riñones.

La droga no unida a metal rápidamente se metaboliza a compuestos inactivos y se excreta por orina, bilis y heces. En las personas, se piensa que la duración de la acción es de unas 4 horas, y el fármaco se elimina completamente dentro del lapso de 6-24 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El dimercaprol está contraindicado en pacientes con deterioro de la función hepática, a menos que ésta sea secundaria a una intoxicación aguda con arsénico. También está contraindicado en las intoxicaciones con hierro, cadmio y selenio, ya que el complejo quelado puede ser más tóxico que el metal solo.

Debido a que el dimercaprol puede ser nefrotóxico, se lo debe usar con cautela en pacientes con deterioro de la función renal. A fin de proteger los riñones, la orina debe ser alcalinizada para prevenir que la droga quelada se disocie en la orina. En los animales con disminución de la función renal, o en aquellos que desarrollan una disfunción renal mientras están bajo tratamiento, se debe ajustar la dosis o suspender el tratamiento, dependiendo de la situación clínica.

Efectos adversos

Las inyecciones IM son necesarias con este compuesto, pero pueden ser muy dolorosas, en particular si la droga no es administrada en profundidad. Pueden ocurrir vómitos y convulsiones con el uso de las dosis más altas. Se ha descrito el aumento transitorio de la presión sanguínea con taquicardia concomitante. La mayoría de los efectos adversos son transitorios, ya que el fármaco se elimina con rapidez.

El dimercaprol puede ser nefrotóxico.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si el dimercaprol se excreta en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos con sobredosificación de dimercaprol en animales incluyen vómitos, convulsiones, temblores, coma y muerte. No se encontraron dosis específicas que correspondan a estos signos clínicos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dimercaprol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ HIERRO o SELENIO. Debido a que el dimercaprol puede formar un complejo tóxico con ciertos metales (cadmio, selenio, uranio y hierro), no se debe administrar con sales de hierro o selenio. Deben pasar al menos 24 horas después de la última dosis de dimercaprol antes de comenzar a administrar hierro o selenio.

Consideraciones de laboratorio

■ Los valores de captación tiroidea de I¹³¹ pueden disminuir durante o inmediatamente después del tratamiento con dimercaprol, ya que éste interfiere con el acúmulo normal de yodo en la tiroides.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Para la intoxicación con arsénico:

- a) Se requieren cuidados intensivos de sostén. Administrar el dimercaprol lo más rápido posible después de la exposición, a una dosis de 2,5-5 mg/kg IM. La dosis de 5 mg/kg sólo debe ser usada para los casos agudos y durante el primer día de tratamiento. Repetir la dosis a intervalos de 4 horas durante los primeros 2 días; cada 8 horas al tercer día; y 2 veces al día en los siguientes 10 días hasta recuperación. Combinado con tiosulfato sódico a 40-50 mg/kg IV como una solución al 20%, 2-3 veces por día, hasta recuperación (Neiger, 1989).
- b) Gatos: si la ingestión fue reciente, administrar eméticos o realizar lavado gástrico para ayudar a prevenir la absorción de arsénico. Si los signos clínicos están presentes y la ingestión se produjo dentro de las 36 horas, comenzar con dimercaprol a 2,5-5 mg/kg IM cada 4 horas durante los primeros 2 días, y luego continuar cada 12 horas hasta la recuperación. Se debe instituir fluidoterapia para evitar la deshidratación y mantener la función renal (Reid y Oehme, 1989).
- c) 4 mg/kg IM cada 4-6 horas; no administrar más allá de 4 días consecutivos (Grauer y Hjelle, 1988c).
- d) Comenzar con una dosis de ataque de 5 mg/kg IM (sólo en casos agudos) seguido por 2,5 mg/kg IM cada 3-4 horas durante 2 días y luego prolongar progresivamente el intervalo entre dosis hasta que éste sea de 12 horas y la recuperación sea evidente (Mount, 1989).

■ ANIMALES DESTINADOS A PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS:

Para la intoxicación con arsénico:

- a) Sin signos clínicos después de la exposición: 3 mg/kg IM cada 8 horas. Con signos clínicos después de la exposición: 6 mg/kg IM cada 8 horas durante 3-5 días (Post y Keller, 2000).
- b) 4-5 mg/kg en un primer momento; luego 2-3 mg/kg IM cada 4-6 horas el primer día y 1 mg/kg durante al menos 2 días más. Puede ser beneficioso en los animales intoxicados con compuestos arsenicales inorgánicos, pero no para arsenicales orgánicos (Furr y Buck, 1986).

Para la intoxicación con mercurio:

a) Para bovinos o cerdos: 3 mg/kg IM 4 veces por día, durante 3 días; luego, 2 veces por día, durante 10 días. A menudo, el tratamiento no es exitoso (Osweiler y Hook, 1986).

EQUINOS:

Para la intoxicación con arsénico:

- a) El tratamiento con dimercaprol en caballos es difícil debido a la cantidad de la droga que se requiere, la necesidad de inyectarla por vía IM y la recomendación de emplearla en forma inmediata, pues cualquier demora para iniciar el tratamiento disminuye significativamente su efectividad. Si está disponible, se debe usar a una dosis de 5 mg/kg IM en un comienzo, seguido por 3 mg/kg IM cada 6 horas durante el resto del primer día; luego, continuar con 1 mg/kg IM cada 6 horas durante 2 o más días, según sea necesario (Oehme, 1987a).
- b) Lavar tópicamente el arsénico absorbible y vacíar el tracto digestivo con laxantes. Administrar tiosulfato sódico a 50-75 g oral cada 6-8 horas para unir el arsénico no absorbido. La administración IV de tiosulfato (25-30 g como una solución al 20% en agua destilada) puede contrarrestar el arsé-

nico absorbido. El dimercaprol es efectivo si se administra pocas horas después de la ingestión. El tratamiento inicial es a 5 mg/kg IM; seguido por 3 mg/kg IM cada 6 horas durante el resto del primer día; luego, 1 mg/kg IM cada 6 horas durante las siguientes 48 horas. Las invecciones IM son dolorosas; es preciso identificar el origen del arsénico y eliminarlo (Rees, 2004).

Controles

- Función hepática.
- Función renal.
- Hemograma.
- Estado de hidratación y perfusión.
- Estado electrolítico y ácido/base.
- pH urinario.

Información al cliente

- Debido a la posible toxicidad de este agente y a la seriedad de la mayoría de las intoxicaciones con metales pesados, esta droga debe ser usada sólo bajo supervisión profesional.
- El dimercaprol puede impartir un fuerte olor desagradable (como mercaptano) en el aire espirado por el animal.

Química/Sinónimos

El dimercaprol, un agente quelante tipo ditiol, se presenta como un líquido viscoso incoloro o casi incoloro que es soluble en alcohol, aceites vegetales y agua, pero es inestable en soluciones acuosas. Tiene un olor muy desagradable, parecido a mercaptano. El producto invectable disponible en el comercio es una solución en aceite de maní y benzoato de bencilo. Aunque la solución puede ser turbia o contener pequeñas cantidades de material floculento o sedimento, esto no significa que la solución esté deteriorada.

También se conoce como: BAL, British Anti-Lewisite, dimercaptopropanol, ditiloglicerol dimercaprolum, BAL® in Oil o Sulfactin Homburg®.

Almacenamiento/Estabilidad

El producto inyectable debe ser guardado a una temperatura inferior a 40 °C; preferiblemente a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dimercaprol (inyectable): 100 mg/ml (al 10%) (sólo para inyección IM) en ampollas de 3 ml; BAL® in Oil (Taylor); (Rx).

DIMETIL SULFÓXIDO -DMSO

Domoso®

CAPTADOR DE RADICALES LIBRES

Consideraciones al recetar

- Captador de radicales libres que tiene efectos antiinflamatorios, criopreservativos, antiisquémicos y radioprotectores.
- Precaución: mastocitomas, deshidratación/shock; puede enmascarar una patología existente.
- Manejar con cuidado; se absorbe a través de la piel y puede llevar compuestos tóxicos a través de dicho tejido.
- Puede causar una "quemadura" localizada cuando se administra por vía tópica.
- Administrar en caballos por vía IV lenta y a una concentración al 20% o inferior; puede causar diarrea, temblores y cólico.
- ▶ El olor puede ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

Los propósitos para el uso del DMSO son muchísimos pero la única indicación en veterinaria aprobada por la FDA es: "... como una aplicación tópica para reducir la inflamación aguda debido a trauma" (Prospecto del producto; *Domoso®* - Syntex). Otras posibles indicaciones para el DMSO incluyen: tratamiento adyuvante en cuadros isquémicos transitorios, trauma encefalomedular y edema cerebral, úlceras/heridas/quemaduras de piel, tratamiento adyuvante en cirugías intestinales y analgesia para el dolor posquirúrgico o no tratable, amiloidosis en perros, reducción de la retención láctea en la perra en lactación, favorecimiento de la penetración de antibióticos en las mastitis en el bovino y limitación del daño tisular posterior a las lesiones por extravasación de agentes quimioterapéuticos.

El efecto del DMSO sobre la alcohol deshidrogenasa puede hacerlo útil para el tratamiento del envenenamiento con etilenglicol pero esto no ha sido estudiado en grado suficiente aún. Los atributos del DMSO como un potencial transportador de agentes terapéuticos a través de la piel y hacia la circulación sistémica, así como también sus efectos sinérgicos con otros agentes, son excitantes, pero se requiere mayor investigación antes de que pueda ser rutinariamente recomendado para estas indicaciones.

A pesar de que las posibles aplicaciones del DMSO son muchas, desafortunadamente la falta de estudios bien controlados deja muchas más preguntas que respuestas respecto a esta droga.

Farmacología/Acciones

Los efectos farmacológicos del DMSO son diversos. El DMSO atrapa el radical libre hidróxido y su metabolito, dimetil sulfuro (DMS), atrapa los radicales de oxígeno libres. Al parecer estas acciones ayudan a explicar algunas de las cualidades antiinflamatorias, criopreservativas, antiisquémicas y radioprotectoras del DMSO.

El DMSO atraviesa con facilidad la piel. Sirve como un agente de transporte para promover la absorción cutánea de otros compuestos (incluyendo a drogas y toxinas) que normalmente no atravesarían la piel. Drogas tales como insulina, heparina, fenilbutazona y sulfonamidas pueden ser absorbidas hacia la circulación sistémica al mezclarse con DMSO y aplicarse sobre la piel.

El DMSO tiene una débil acción antibacteriana cuando se lo usa en la práctica clínica y podría tener eficacia clínica cuando se emplea como antifúngico por vía tópica. El mecanismo para estos efectos antimicrobianos no han sido dilucidados.

Las propiedades antiinflamatorias/analgésicas del DMSO han sido completamente investigadas. El DMSO parece ser más efectivo como agente antiinflamatorio cuando se usa para la inflamación aguda vs los cuadros inflamatorios crónicos. Los efectos analgésicos del DMSO han sido comparados con los producidos por los analgésicos narcóticos y es un producto eficaz para dolores musculoesqueléticos tanto agudos como crónicos.

El DMSO disminuye la agregación plaquetaria, pero los informes sobre sus efectos sobre la coagulación han sido conflictivos, así como también sus efectos sobre el miocardio. El DMSO tiene actividad diurética, independientemente del modo de administración. Porovoca liberación de histamina desde los mastocitos, lo cual probablemente contribuya con los efectos vasodilatadores locales observados después de la administración tópica.

Al parecer, el DMSO tiene actividad anticolinesterasa y aumenta la prostaglandina E pero bloquea la síntesis de prostaglandinas E₂, F_{2α}, H₂ y G₂. Inhibe a la enzima alcohol deshidrogenasa, la cual no sólo es responsable del metabolismo del alcohol, sino también del metabolismo del etilenglicol en metabolitos tóxicos.

Farmacocinética

El DMSO se absorbe bien después de la administración tópica, en especial en concentraciones del 80-100%. Se distribuye ampliamente y con rapidez hacia casi todas las áreas del cuerpo. Después de la administración IV a caballos, la vida media sérica fue 9 horas, aproximadamente. En los perros, la vida media de eliminación es de alrededor de 1,5 días. El DMSO se metaboliza a dimetil sulfuro (DMS) y es principalmente excretado por los riñones, aunque también ocurre la excreción biliar y la respiratoria.

En el bovino, se elimina con bastante rapidez y después de 20 días no se detectan droga ni metabolitos en la leche, la orina, la sangre o los tejidos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Usar guantes de goma cuando se administra DMSO tópico, y aplicarlo con un algodón limpio o estéril para minimizar la posible contaminación con sustancias peligrosas. Aplicar sobre áreas limpias y secas, para evitar transportar otros químicos hacia la circulación sistémica.

El DMSO puede enmascarar una patología existente con su actividad antiinflamatoria y analgésica.

Debido a que puede provocar desgranulación de los mastocitos, los animales con mastocitomas sólo deben recibir DMSO con extrema precaución. Este producto debe ser usado con cuidado en animales que padecen deshidratación o shock, ya que sus efectos diuréticos y vasodilatadores periféricos pueden exacerbar estos cuadros.

Efectos adversos

Cuando se usa en la forma aprobada, el DMSO parece ser una droga muy segura. Los efectos locales ("quemadura", eritema, vesiculación, piel seca, reacciones alérgicas locales) y el aliento con olor a ajo u ostra son los efectos adversos más probables. Son transitorios y se resuelven con rapidez cuando el tratamiento es suspendido. Los cambios lenticulares, los cuales pueden conducir a miopía, han sido observados principalmente en perros y conejos cuando el DMSO se usa a largo plazo y en altas dosis. Estos efec-

tos son lentamente reversibles una vez suspendida la administración de la droga.

Cuando el DMSO se administra por vía IV a caballos puede causar hemólisis y hemoglobinuria. A pesar de que la mayoría de las antiguas posologías recomiendan el uso de una concentración igual o inferior al 20% para la administración IV en caballos, las soluciones al 10% son hoy en día las sugeridas con mayor frecuencia, ya que es probable que sean más seguras. La administración IV lenta también reduce los efectos adversos. Otros efectos adversos pueden incluir diarrea, temblores musculares y cólico.

El desarrollo de toxicidad hepática y renal ha sido informado en varias especies y a varias dosis. Esto ocurre con muy baja frecuencia y algunos veterinarios creen, en realidad, que el DMSO tiene un efecto protector sobre el tejido renal con daño isquémico.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se ha probado que el DMSO a altas dosis es teratogénico en hámsteres y pollos, pero no en ratones, ratas o conejos; se deben contraponer los riesgos versus los beneficios cuando se emplea en animales preñados. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), el DMSO se clasifica dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos, y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a los riesgos.)

No se sabe si esta droga se excreta en la leche; usar con cautela en las hembras en lactancia.

Sobredofisicación /Toxicidad aguda

La DL_{50} informada posterior a la administración IV en perros y gatos es de alrededor de 2,5 g/kg y 4 g/kg, respectivamente. Los signos de toxicidad incluyen: sedación y hematuria a una dosis no letal; coma, convulsiones, opistótonos, disnea y edema pulmonar a dosis más altas. Si se trata de una sobredosificación aguda, efectuar un tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo DMSO, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

Debido a su actividad anticolinesterasa, evitar el uso de órganofosforados u otros inhibidores de la colinesterasa junto con DMSO. Se ha documentado la muerte de un caballo intoxicado con mercurio cuando el DMSO fue mezclado con sales de mercurio (rubefacientes) y aplicado por vía tópica en el miembro del paciente. Debido a que inhibe a la alcohol deshidrogenasa, el DMSO puede prolongar los efectos del alcohol. La insulina, los corticosteroides (incluyendo los esteroides endógenos) y la atropina pueden ser potenciados por el DMSO.

Posologías

CANINOS:

a) Aplicación libre tópica sobre la piel del área afectada, 3-4 veces por día. La dosis diaria total no debe exceder los 20 g (o ml de líquido) y el tratamiento no debe prolongarse más de 14 días. (Prospecto del producto; *Domoso®* - Syntex Animal Health).

b) Para la calcinosis cutánea: los perros pueden "sentirse mal" si al inicio se tratan grandes áreas, pero no se vuelven hipercalcémicos. Comenzar aplicando tópicamente sobre pequeñas áreas (cuando están involucradas grandes áreas) 1 vez por día y, a medida que éstas mejoran, agregar nuevas áreas al tratamiento (Merchant, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 5 ARCI UCGFS)

Mientras que las antiguas posologías recomiendan, a menudo, una concentración igual o inferior al 20% para su uso IV en caballos, hoy en día se sugieren con mayor frecuencia las soluciones al 10%, ya que es probable que sean más seguras. Algunas referencias recientes sostienen inequívocamente "no exceder concentraciones al 10%".

- a) Aplicación libre tópica sobre la piel del área afectada, 2-3 veces por día. La dosis diaria total no debe exceder los 100 g (o ml de líquido) y el tratamiento no debe prolongarse más de 30 días (Prospecto del producto; *Domoso*® -Syntex Animal Health).
- b) Para el tratamiento adyuvante de los cólicos quirúrgicos: 25 mg/kg IV intraquirúrgico y continuar 2 veces por día, durante las primeras 24-48 horas posteriores a la cirugía (Hassel, 2005).
- c) Para el tratamiento del edema cerebral secundario a la encefalitis equina del este: 1 g/kg como solución al 20% en dextrosa al 5% en agua, en un lapso de 30 minutos, 1 vez por día, durante no más de 3 días (Wilson, 1987).
- d) Para las lesiones medulares: 1g/kg IV como solución al 20% en solución salina, 1 vez por día, durante 3 días; luego pasar a día por medio, durante 6 días (Robinson, 1987).
- e) Para la rabdomiólisis aguda: DMSO a 1 g/kg en una solución al 10% en solución lactada de Ringer o Multisol, IV u oral. Puede ser administrado en los estadios agudos de la rabdomiólisis, una vez restablecido el estado de hidratación. (Hanson, 1999).
- f) Como tratamiento adyuvante para laminitis: 0,1-1 g/kg IV,
 2-3 veces por día (Brumbaugh, López y col., 1999).
- g) Tratamiento adyuvante para la mieloencefalitis protozoárica equina: 1 g/kg como una solución al 20% en dextrosa al 5% en agua, IV en un lapso de 30 minutos, 1-2 veces por día (Brewer, 1987).
- h) Para la intoxicación por cantaridina: 0,9 g/kg IV como una solución al 10% en líquidos poliónicos (Schmitz y Reagor, 1987).

Controles

- Eficacia.
- Hemoglobinuria/hematócrito, si está indicado.
- Exámenes oftálmicos en caso de empleo de altas dosis o uso prolongado en el perro.

Información al cliente

■ No usar DMSO en grados no médicos, ya que pueden contener impurezas peligrosas. Emplear guantes de goma cuando se lo aplica por vía tópica. El DMSO debe ser aplicado con un algodón limpio o estéril para minimizar la posible contaminación con sustancias peligrosas. Aplicar sobre piel limpia y seca. Usar en áreas bien ventiladas; evitar la inhalación y el contacto ocular. Puede dañar algunas telas. Guardarlo en un envase con tapa cerrada cuando no se usa. Mantenerlo fuera del alcance de los niños. No mezclar con cualquier otra sustancia sin la aprobación del veterinario.

■ Existen productos seleccionados con DMSO que han sido aprobados para su uso en perros y caballos (no destinados a consumo humano). Se trata de productos veterinarios que se venden bajo receta.

Química/Sinónimos

El DMSO es un líquido transparente, incoloro a amarillo pajizo. Es dipolar, aprótico (actúa como una base de Lewis) y muy higroscópico. Tiene un punto de fusión/congelamiento de 18,5 °C, un punto de ebullición de 189 °C y un peso molecular de 78,1. Es miscible con agua (produce calor), alcohol, acetona, cloroformo, éter y muchos solventes orgánicos. Una solución al 2,15% en agua es isotónica con el suero.

El dimetil sulfóxido también se conoce como: dimetilsulfóxido, dimethylis sulfoxidum, DMSO, metil sulfóxido, NSC-763, SQ-9453, sulfinilbismetano, *Domoso®*, *Kemsol®*, *Rheumabene®*, *Rimso®* y *Synotic®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Debe guardarse en envases bien cerrados, que no dejen pasar la luz. Dado que el DMSO puede reaccionar con algunos plásticos, debe ser almacenado en envases de vidrio o en los provistos por el fabricante. Si se permite que el DMSO tome contacto con el aire ambiental se autodiluirá a una concentración del 66-67%.

El DMSO es, aparentemente, compatible con muchos compuestos, pero debido a la posibilidad de absorción percutánea accidental de sustancias potencialmente tóxicas, la mezcla del DMSO con otros compuestos no debe ser casual.

Formas posológicas/Estados de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Dimetil sulfóxido (gel veterinario al 90%): *Domoso*® Gel (Fort Dodge) 90% (grado médico) en tubos de 60 g, 120 g, y envases de 425 g. Aprobado para su uso en perros y caballos. No administrar en equinos que van a ser faenados para consumo humano.

Dimetil sulfóxido (solución veterinaria al 90%): Domoso® Solution (Fort Dodge) 90% (grado médico) en frascos con 473 ml y 3,8 L. Aprobado para su uso en perros y caballos. No administrar en equinos que serán faenados para consumo humano.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 5. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dimetil sulfóxido (solución): solución acuosa al 50% en 50 ml; Rimso-50® (Research Industries); Dimethyl Sulfoxide (Bioniche); (Rx)

Nota: hay un producto ótico tópico (*Synotic*® - Fort Dodge) que contiene DMSO al 60% y acetonida de fluocinolona al 0,01%, aprobado para uso veterinario. Se comercializa en frasco gotero de 8 y 60 ml.

DIMINACENO, ACETURATO DE

Berenil®

ANTIPROTOZOÁRICO

Consideraciones al recetar

- Agente antiprotozoárico usado en varias especies para la tripanosomiasis, la babesiosis y la citauxzoonosis.
- Disponible en varios países, pero no en los EE.UU.

Usos/Indicaciones

El diminaceno se usa para el tratamiento de la tripanosomiasis en perros y ganado (ovinos, caprinos, bovinos), las infecciones por *Babesia* en perros y caballos, y la citauxzoonosis en gatos. La droga no está comercialmente disponible en los EE.UU., pero se la usa en muchos países.

Farmacología/Acciones

El mecanismo de acción exacto del diminaceno no está bien comprendido. En el caso de *Babesia* se piensa que interfiere con la glucólisis aeróbica y la síntesis de ADN.

El diminaceno puede no erradicar por completo los microorganismos, pero debido a su lento metabolismo, se puede lograr la supresión de la recurrencia de los signos clínicos o la profilaxis durante varias semanas después de una única dosis.

Farmacocinética

La farmacocinética del diminaceno ha sido investigada en varias especies. La droga se absorbe con rapidez después de la administración IM en las especies estudiadas, y se distribuye velozmente. Es factible encontrar niveles elevados en hígado y riñones. En animales sanos, la droga parece ingresar en el líquido cefalorraquídeo, pero a niveles significativamente más bajos que los encontrados en el plasma. Los niveles alcanzados en el líquido cefalorraquídeo son más altos en los perros infectados con la tripanosomiasis africana, probablemente debido a la inflamación meníngea. El diminaceno parece ser metabolizado en parte en el hígado, pero no se ha logrado la identificación de metabolitos, ni se sabe si ellos poseen actividad antiprotozoárica.

La vida media de eliminación es muy variable, habiéndose informado valores de 10-30 horas en perros, cabras y ovejas, y de más de 200 horas en los bovinos. Las diferencias en las metodologías de evaluación y el diseño de estudio pueden justificar esta variación, pero incluso en un estudio individual en perros, en el cual se empleó una metodología moderna de evaluación (HPLC), se observó una amplia variación entre pacientes.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los camellos parecen ser muy susceptibles a los efectos tóxicos del diminaceno y en los prospectos del producto se puede leer que la droga está contraindicada en estos animales.

Efectos adversos

A la dosis usual, en el ganado doméstico, el diminaceno es relativamente libre de efectos adversos. En los perros, los efectos adversos asociados con dosis terapéuticas incluyen vómitos y diarrea, dolor e inflamación en el sitio de inyección y disminución transitoria de la presión sanguínea. Muy rara vez (<0,1 %) puede ocurrir ataxia, convulsiones o muerte.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se cuenta con poca información. Las ratas que reciben 1 g/kg oral en los días 8 a 15 no mostraron efectos teratogénicos, pero se observó disminución del peso corporal y aumento de la resorción en las dosis más altas.

El diminaceno se distribuye en la leche; no se ha establecido la seguridad para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se cuenta con poca información. El diminaceno parece ser más tóxico en perros y camélidos. Las dosis mayores a 7 mg/kg pueden ser muy tóxicas en los camellos; las dosis superiores a los 10 mg/kg IM pueden causar graves efectos gastrointestinales, respiratorios, neurológicos y musculoesqueléticos en los perros.

Interacciones medicamentosas

No se han identificado interacciones medicamentosas.

Consideraciones de laboratorio

No se han identificado puntos de interés.

Posologías

Nota: hay múltiples enfermedades protozoáricas en todo el mundo que pueden responder al diminaceno. Dependiendo de la especie/cepa del protozoario y la especie del paciente tratado, puede haber recomendaciones específicas locales para el tratamiento quimioterápico o la prevención. La siguiente exposición debe ser usada sólo como una guía general:

CANINOS:

Para el tratamiento de la babesiosis:

- a) 3,5-5 mg/kg IM, una vez para B. canis; repetir a las 24 horas para B. gibsoni. El riesgo de neurotoxicidad es más alto cuando la dosis total es 7 mg/kg o más (Toboada y Lobetti, 2006).
- b) Para pequeñas Babesia (Okinawa): 3,5 mg/kg IM; repetir 1 vez, a las 24 horas (Brosey, 2003).
- c) Para el tratamiento de Babesia (sudafricana): 4,2 mg/kg IM; no repetir dentro de un período de 21 días (Miller, Swan y col., 2005).

Para el tratamiento de la tripanosomiasis africana:

a) 3,6-7 mg/kg IM cada 2 semanas, según sea necesario, para controlar la recaída o la reinfección (Barr, 2006b).

EELINOS.

Para el tratamiento de la citauxzoonosis:

- a) 3-5 mg/kg IM 1 vez; el control de las garrapatas sigue siendo la mejor forma de prevenir la enfermedad, ya que los intentos terapéuticos alcanzan poco éxito (Blagburn, 2005a).
- b) 2 mg/kg IM; repetir en 1 semana (Greene, Meinkoth y col., 2006).

■ EQUINOS, BOVINOS, OVINOS Y CAPRINOS:

Para el tratamiento de infecciones por protozoarios susceptibles (Trypanosoma, Babesia) (Africa Occidental):

a) En general, 3,5 mg/kg IM, 1 vez. Dependiendo de la susceptibilidad, la dosis se puede aumentar a 8 mg/kg. No exceder la dosis total de 4 g (dosis total) por animal (Instrucciones en el prospecto; Berenil® - Intervet, Africa Occidental)

Controles

■ Para la infección por Babesia en perros, los controles deberían incluir vigilancia de los posibles efectos adversos del diminaceno y los signos de eficacia clínica, incluyendo la evaluación se-

- riada de hemograma completo. Varios casos han mostrado aumento del NUS o las enzimas hepáticas e hipopotasemia.
- En la actualidad, para determinar la "depuración" (eliminación) de microorganismos (Babesia gibsoni) se recomienda realizar una prueba de PCR a los 60 y 90 días posteriores al tra-

Información al cliente

■ Los clientes deben comprender que, según la especie tratada, los parásitos pueden no ser erradicados por completo y puede ser necesario volver a tratar al paciente.

Ouímica/Sinónimos

El aceturato de diminaceno es una diamina aromática químicamente relacionada con la pentamidina. Un gramo de diminaceno es soluble en aproximadamente 14 ml de agua y ligeramente soluble en alcohol.

El aceturato de diminaceno puede también ser conocido como diaceturato de diminaceno o diminazeno; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Leer y seguir las instrucciones del prospecto para el almacenamiento y la preparación del producto; el diminaceno inyectable en polvo, gránulos o paquetes para reconstitución debe ser almacenado, en general, en un lugar seco y frío, no expuesto a la luz solar directa. Una vez reconstituido, la estabilidad de la solución depende de la temperatura: hasta 14 días cuando es refrigerada, hasta 5 días a 20 °C y sólo 24 horas a temperatura por encima de los 50 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en los EE.UU.

El aceturato de diminaceno está disponible en muchos países, solo o en combinación (por ej., con antipirina), con los siguientes nombres comerciales: Azidine®, Azidin®, Babezeen®, Crede-Bab-Minazene®, Berenil®, Dimisol®, Dizine®, Ganaseng®, Ganasegur®, Pirocide® o Veriben®.

La FDA puede permitir la importación legal de este medicamento para su uso compasivo en animales: para más información, véase Instrucciones para importación legal de drogas para su uso compasivo en los EE.UU., en el Apéndice.

Los tiempos de retiro pueden variar, dependiendo del producto, la dosis y el país donde se usa. En Sudáfrica, el Berenil® (Intervet) tiene un tiempo de retiro prefaena de 21 días.

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) ha establecido los siguientes límites máximos recomendados para residuos de diminaceno en bovinos: en músculo, 500 μg/kg; en hígado, 12000 μg/kg; riñón, 6000 μg/kg; y en leche, 150 µg/L.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DINOPROST TROMETAMINA PROSTAGLANDINA $F_{2\alpha}$ TROMETAMINA

Lutalyse®

PROSTAGLANDINA

Consideraciones al recetar

- Sal de una prostaglandina F_{2α} natural utilizada como agente luteolítico para la sincronización del estro, el tratamiento de la piómetra o como abortivo.
- ▶ Contraindicaciones: preñez (cuando no se desea el aborto o la inducción del parto); los fabricantes enumeran varias contraindicaciones en caballos.
- ▶ Extremo cuidado en animales gerontes o debilitados.
- ▶ NO administrar por vía IV.
- Las mujeres embarazadas no deben manipular el producto; las personas con asma y las mujeres en edad reproductiva deben manejar el producto con cautela.
- ▶ Efectos adversos (PERROS/GATOS): dolor abdominal, emesis, defecación, micción, dilatación de las pupilas seguida por constricción pupilar, taquicardia, inquietud y ansiedad, fiebre, hipersalivación, disnea y jadeo; la muerte es posible, en especial en los perros.
- Efectos adversos (BOVINOS): infección en el sitio de inyección, salivación e hipertermia son efectos posibles.
- Efectos adversos (CERDOS): eritema y prurito, micción, defecación, ligera ataxia, hiperpnea, disnea, conducta de anidamiento, espasmos de los músculos abdominales, movimientos de la cola, aumento de la vocalización y salivación.
- ▶ Efectos adversos (CABALLOS): alteraciones en la temperatura corporal/sudoración; cambios observados con menos frecuencia: aumento de las frecuencias ventilatoria y cardíaca, ataxia, dolor abdominal y decúbito.

Usos/Indicaciones

Lutalyse® (Upjohn) está aprobado para su uso en bovinos como agente luteolítico para la sincronización del estro, estros no observados (silentes) en bovinos lecheros en lactación, piómetra y como abortivo en bovinos a feedlot y lecheros que no están en lactación. Está aprobado en cerdos para actuar como agente inductor del parto. Está aprobado en yeguas como agente luteolítico para controlar el momento del estro en hembras cicladoras y para ayudar a inducir el estro en yeguas "difíciles de aparear".

Los usos no aprobados del dinoprost incluyen su uso en pequeños animales como abortivo y como tratamiento médico adyuvante en la piómetra. Aunque no está aprobado, se emplea también en las ovejas y las cabras en medicina reproductiva.

Farmacología/Acciones

La prostaglandina $F_{2\alpha}$ tiene varios efectos farmacológicos sobre el aparato reproductivo de la hembra, incluyendo la estimulación de la actividad miométrica, la relajación del cérvix y la inhibición de la esteroideogénesis por parte de los cuerpos lúteos; puede inducir luteólisis.

Farmacocinética

En estudios hechos en roedores, el dinoprost ha demostrado que se distribuye con rapidez hacia los tejidos después de ser inyectado. En los bovinos, la vida media sércia del dinoprost es de sólo "minutos".

Contraindicaciones/Precaucines/Advertencias

A menos que se use como abortivo o inductor del parto, el dinoprost no debe ser empleado durante la preñez en ninguna especie. Está contraindicado en animales con enfermedad respiratoria broncoconstrictiva (por ej., asma, caballos con enfermedad obstructiva recurrente de las vías aéreas). No debe ser administrado por vía IV.

Según el fabricante, el dinoprost está contraindicado en yeguas con desórdenes agudos o subagudos del sistema vascular o de los aparatos gastrointestinal, respiratorio o reproductivo.

El dinoprost debe ser utilizado con extrema cautela (si es que se debe usar) en perros y gatos de más de 8 años de edad o con enfermedad cardiopulmonar preexistente u otras patologías importantes (hepáticas, renales, etc.). Algunos veterinarios consideran la piómetra a cuello cerrado como una relativa contraindicación para el uso del dinoprost.

Efectos adversos

En los bovinos, se ha descrito aumento de la temperatura cuando se administra una sobredosis (5 a 10 veces la recomendada). Se ha informado el desarrollo de salivación e infecciones bacterianas en el sitio de inyección. Si se lo administra por vía IV se observa aumento de la frecuencia cardíaca.

En las yeguas, suele manifiestarse una disminución transitoria de la temperatura corporal (rectal) y sudoración. Con menos frecuencia hay aumento de las frecuencias ventilatoria y cardíaca, ataxia, dolor abdominal y decúbito. Por lo general, estos efectos se advierten dentro de los 15 minutos de la administración y se resuelven en el lapso de 1 hora.

En los cerdos, el dinoprost ha causado eritema y prurito, micción, defecación, ataxia leve, hiperpnea, conducta de anidamiento, espasmos de los músculos abdominales, movimientos de la cola, aumento de la vocalización y salivación. Estos efectos pueden durar hasta 3 horas. A una dosis equivalente a 10 veces la recomendada, se pueden observar vómitos.

En perros y gatos, el dinoprost puede causar dolor abdominal, emesis, defecación, micción, dilatación pupilar seguida por constricción de las pupilas, taquicardia, inquietud y ansiedad, fiebre, hipersalivación, disnea y jadeo. Los gatos también pueden exhibir aumento de la vocalización e intensa conducta de acicalamiento. La gravedad de los efectos depende, en general, de la dosis. Se puede observar defecación, aun con dosis muy bajas. Las reacciones suelen aparecer 5-120 minutos después de la administración y pueden persistir durante 20-30 minutos. Ha ocurrido la muerte (en especial en los perros) después de su uso. Los perros y los gatos deben ser controlados por la posible presentación de efectos cardiorrespiratorios, en especial después de recibir altas dosis.

Cuando se utiliza como abortivo en las personas, el dinoprost causa náuseas, vómitos o diarrea en un 50% de los pacientes, aproximadamente.

Seguridad en reproducción y lactancia

A menos que sea usado como abortivo o como inductor del parto, el dinoprost no debe administrarse durante la preñez en ninguna especie. En el cerdo, el dinoprost no debe ser empleado antes de los 3 días del momento de predicción normal del parto, ya que puede haber aumento de la mortalidad neonatal.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los perros parecen ser más sensibles a los efectos tóxicos del dinoprost, en comparación con otras especies. Se ha informado que la DL₅₀ en una perra fue 5,13 mg/kg posinyección SC con una dosis sólo 5 veces superior a la recomendada.

En los bovinos, los cerdos y los caballos, los efectos del dinoprost vinculados con la administración de una sobredosis están delineados en la sección Efectos adversos. Si los signos clínicos son graves en cualquier especie y requieren tratamiento, se recomienda llevar a cabo una terapia de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dinoprost, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ OTROS AGENTES OXITÓXICOS. La actividad puede ser aumentada por el dinoprost. Se debería esperar una disminución de los efectos del dinoprost con el uso concomitante de progestágenos.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la piómetra:

- a) Su uso está restringido a perras cuya edad sea de 6 años o menos y que no están en estado crítico ni presentan patologías concurrentes significativas, tienen el cérvix abierto, y el propietario desea salvar con firmeza el potencial reproductivo del animal. Después de hacer el diagnóstico definitivo, usar prostaglandina F2a natural (Lutalyse®): día 1, 0,1 mg/kg SC 1 vez; día 2, 0,2 mg/kg SC, 1 vez; días 3-7, 0,25 mg/kg SC 1 vez por día. Usar antibióticos (efectivos contra E. coli) junto con la prostaglandina y durante 14 días después de terminar con ella. Volver a evaluar a los 7 y los 14 días después del tratamiento con prostaglandina. Volver a tratar a los 14 días si la descarga purulenta persiste o aún se evidencia fiebre, aumento del recuento leucocitario o líquido acumulado dentro del útero (Feldman, 2000).
- b) 0,025-0,25 mg/kg cada 12 horas hasta efecto. En un comienzo, utilizar la dosis más baja para determinar los efectos adversos sobre el paciente. La dosis depende de los efectos adversos y el estado clínico del animal. Para perros de pequeña talla y gatos: diluir 1 ml (5 mg) de dinoprost inyectable en 25 ml de agua estéril para inyección, manteniendo una concentración de 0,2 mg/ml (200 µg/ml). El tratamiento adyuvante incluye la administración sistémica de antibióticos (por ej., cloranfenicol, trimetoprima/sulfa, ampicilina) y lavados vaginales anteriores con 200-500 ml de una solución entibiada de yodopovidona al 1% durante la administración de prostaglandina (Lein, 1986).
- c) Para el tratamiento de la hiperplasia endometrial quísticapiómetra: 0,1-0,25 mg/kg, 1 vez por día, hasta que la descarga vaginal se detenga pero no durante más de 5 días; volver a examinar a las 2 semanas. Si las descargan recurren, tratar a 0,25-0,5 mg/kg, 1 vez por día, tal como se describió antes. No llevar a cabo un tercer curso de tratamiento. Es necesaria la administración concurrente de antibióticos (Shille, 1986).

Como abortivo:

a) Después del día 25-30: inyección SC, al menos 2 veces por día, usando una dosis máxima de 80-100 µg/kg, comenzan-

- do con la mitad de la dosis el primer día (o las primeras dos administraciones). El tratamiento debe realizarse inicialmente bajo la supervisión de un veterinario y luego la perra puede ser enviada a la casa (el propietario administra el producto), una vez que los efectos colaterales han sido controlados cuidadosamente después de la primera invección. Tales efectos incluyen: emesis, salivación, defecación, micción y leve taquipnea. El tratamiento debe continuar (durante 6 días o más) hasta la verificación por ecografía o palpación (Romagnoli, 2006a).
- b) Como tratamiento adyuvante para la terminación de una preñez a medio término en la perra: confirmar la gestación con ecografía y no comenzar antes de los 30 días posterior al apareamiento. Administrar 1-3 µg/kg de misoprostol, intravaginal, 1 vez por día, junto con la prostaglandina F200 (Lutalyse®) a 0,1 mg/kg SC 3 veces por día, durante 3 días, y luego 0,2 mg/kg SC 3 veces por día hasta efecto. Controlar la eficacia con ecografía (Cain, 1999).
- c) Todas las dosis dadas usan la sal de trometamina (Lutalyse®). En la primera mitad de la gestación: usar 250 µg/kg cada 12 horas SC, durante 4 días, comenzando al menos 5 días después del diestro citológico. Después de la octava invección, tomar una muestra de sangre para evaluar la concentración sérica de progesterona. Examinar varias semanas después del tratamiento para verificar la terminación de la preñez (se han descrito fallas terapéuticas). Durante la segunda mitad de la gestación: verificar la preñez por palpación o ecografía e inyectar 250 µg/kg SC cada 12 horas hasta que se complete el aborto. La eficacia terapéutica se determina controlando la terminación completa de la preñez (Root y Johnston, 1995).

FELINOS:

Para el tratamiento de la piómetra:

- a) Comenzar con 0,1 mg/kg SC y luego dar 0,25 mg/kg SC 1 vez por día, durante 5 días. Administrar en forma concurrente antibióticos bactericidas. No recomendado en animales de más de 8 años de edad o con enfermedad grave. La piómetra a cuello cerrado es una contraindicación relativa. Volver a evaluar al animal en 2 semanas; tratar durante 5 días más, si es necesario (Nelson, 1988; Feldman y Nelson, 1989).
- b) Igual que en perros (Lein, 1986).

Como abortivo:

- a) Después del día 40 de gestación: 0,5-1 mg/kg SC, en un primer momento, y 24 horas más tarde. Por lo general, el aborto se produce a las 8-24 horas (Woody, 1988).
- b) 2 mg totales por gato IM 1 vez por día, comenzando el día 33. Los efectos colaterales incluyen postración, vómitos y diarrea (Romagnoli, 2006a).

BOVINOS:

Para la sincronización del estro en los bovinos para carne y en vaquillonas lecheras no lactantes:

a) 25 mg IM 1-2 veces, con un intervalo de 10-12 días. Si se usa el método de una inyección única, aparear en el momento usual en relación con el estro. Cuando se usa el método de las dos inyecciones, el apareamiento se realiza en el momento usual después del celo o alrededor de 80 horas después de la segunda inyección (Prospecto del producto; Lutalyse® -Upjohn).

Para el estro no observado (silente) en bovinos lecheros lactantes con cuerpo lúteo:

a) 25 mg IM. Aparear las vacas a medida que se detecta el estro. Si el estro no es detectado, aparear a las 80 horas posteriores a la inyección. Si la vaca vuelve a presentar estro, hacer el servicio en el momento usual en relación con aquel. (Prospecto del producto; *Lutalyse*® - Upjohn).

Para piómetra/endometritis:

- a) Para la piómetra: 25 mg IM, 2 veces, con un intervalo de 8 horas; por lo general, el estro se presenta en 3-7 días; sin embargo, se recomienda la evaluación del útero por medio de la palpación y/o una ecografía, antes de que las vacas sean inseminadas. Para la endometritis, si se presenta un cuerpo lúteo: al administrar PGF $_{2\alpha}$ a intervalos de 14 días, el 90% de las vacas se sitúa entre los días 5 y 10 del ciclo estral, con una tasa de preñez del 45% con el protocolo Ovsynch, comenzando 12 días después de la segunda inyección (Archibald, Bartolome y col., 2006)
- b) Para la piómetra: 25 mg IM. El útero comienza a evacuar dentro de las 24 horas de la inyección (McComarck, 1986; Prospecto del producto *Lutalyse®* - Upjohn).

Como abortivo:

- a) Entre los días 5 y 150 de gestación: 25-30 mg IM. Después del día 150 de gestación: 25 mg de dexametasona con 25 mg de dinoprost (eficacia de hasta el 95%) (Drost, 1986).
- b) 25 mg IM en los primeros 100 días de gestación (prospecto del producto; *Lutalyse*® - Upjohn).

Para la inducción del parto:

a) 25-30 mg IM; el parto ocurrirá en unas 72 horas (Drost, 1986).

EQUINOS:

Para inducir la actividad cicladora en los animales que no están ciclando debido a la presencia de un cuerpo lúteo persistente:

 a) 5 mg IM; más efectivo en yeguas con cuerpo lúteo de más de 5 días y que tengan una concentración de progesterona superior a 1 ng/ml (4 ng/ml es aun mejor) (Rossdale, 1987).

Para las yeguas de apareamiento "difícil" secundario a niveles de progesterona compatibles con la presencia de un cuerpo lúteo funcional:

a) 1 mg cada 45 kg IM (Prospecto del producto; *Lutalyse*® – Upjohn).

Para el control del momento del estro en yeguas cicladoras:

a) 1 mg cada 45 kg IM. Cuando se la administra durante el diestro, la mayoría de las yeguas retornan al estro en 2-4 días y ovulan 8-12 días después del tratamiento (Prospecto del producto; *Lutalyse*® - Upjohn).

Como abortivo:

- a) Previo al día 12 de preñez: 5 mg IM. Después del 4to mes de gestación: 1 mg cada 45 kg por día hasta que se produce el aborto (Lofstedt, 1986).
- Entre los días 80 y 300: 2,5 mg cada 12 horas; se pueden requerir aproximadamente 4 inyecciones para inducir el aborto (Roberts, 1986a).

Para la sincronización del estro en yeguas que ciclan normalmente:

a) Tres métodos:

1) Método de dos inyecciones: en el día 1 dar 5 mg de dinoprost y repetir el día 16. La mayoría de las yeguas (60%) comenzarán el estro 4 días después de la segunda inyección y alrededor del 90% manifestarán conducta de estro al 6to día después de la segunda inyección. Realizar servicio por inseminación artificial cada 2 días durante el estro o inseminar en un momento predeterminado sin detección del estro. Como alternativa, se puede agregar una inyección IM de GCH (2500-3300 UI) en el primer o segundo día (por lo general en el día 21) del estro, para acelerar la ovulación. Realizar el servicio con inseminación artificial los días 20, 22, 24 y 26. Esto puede ser más beneficioso cuando se lo usa en la fase inicial de la estación reproductiva.

- 2) Método de progestágeno/prostaglandina: dar altrenogest (0,44 mg/kg) durante 8-12 días oral. En el último día del tratamiento con altrenogest (por lo general, el día 10) dar dinoprost (no se menciona la dosis, pero se sugiere la misma dosis que en "1"). La mayoría de las yeguas manifestarán el celo 2-5 días después de la última aplicación. Inseminar cada 2 días después de la detección del estro. La sincronización puede ser mejorada administrando 2500 UI de GCH IM en el primer o segundo día de estro o 5-7 días después de haber terminado el tratamiento con altrenogest.
- 3) En el día 1, inyectar 150 mg de progesterona y 10 mg de 17 β-estradiol por día, durante 10 días. El último día también dar dinoprost (dosis no registrada, pero se sugiere usar la misma dosis que en "1"). Realizar la inseminación artificial en días alternos después de la detección del estro o en los días 19, 21 y 23 (Bristol, 1987).

■ CERDOS:

Para la sincronización del estro (en grupos):

a) A los 15-55 días de gestación dar 15 mg de dinoprost IM, seguido en 12 horas por 10 mg IM. Los animales abortarán y retornarán al estro en 4-5 días. Observar de cerca por la presentación del estro durante varios días (Carson, 1986).

Como abortivo:

 a) 5-10 mg IM; el aborto ocurre en 24-48 horas y el estro se presentará 4-5 días más tarde (Drost, 1986).

Para inducir el parto:

a) 10-25 mg IM, en los días 2 a 6 anteriores al momento esperado del parto; el mismo ocurrirá, en la mayoría de los casos, 24-36 horas más tarde (Drost, 1986).

OVINOSY CAPRINOS:

Para la sincronización del estro en ovejas y cabras cicladoras:

- a) Ovejas: dar 8 mg IM el día 5 del ciclo estral y repetir a los 11 días. El estro comenzará, aproximadamente, 2 días después de la última inyección.
- b) Cabras: dar 8 mg IM el día 4 del ciclo estral y repetir a los 11 días. El estro comenzará, aproximadamente, 2 días después de la última inyección (Carson, 1986).

Para inducir el estro en las cabras (que pesen hasta 65 kg):

a) 2,5 mg en los días 4 a 17 del ciclo estral.

Como abortivo:

 a) Cabras: 5-10 mg IM a lo largo de toda la preñez; el aborto ocurrirá en 4-5 días.

Ovejas (durante los primeros dos meses de gestación): 10-15 mg IM; el aborto tendría lugar en 72 horas (Drost, 1986).

Para inducir el parto:

- a) Cabras: 2,5-5 mg IM en el día 144; el parto ocurrirá en 28-57 horas (Ott, 1986a).
- b) Cabras: 2,5-20 mg entre los días 144-149. La dosis más alta (20 mg) produce un intervalo mucho más predecible entre la inyección y el parto (aprox. 32 horas) (Ott, 1986b).

Para la metritis crónica/piómetra:

a) Cabras: 2,5-5 mg SC junto con antibióticos sistémicos (Franklin, 1986b).

Controles

■ Dependen del uso; véase sección anterior. El control por la presentación de efectos adversos tiene especial importancia en los pequeños animales.

Información al cliente

- El dinoprost debe ser utilizado por individuos familiarizados con su uso y precauciones.
- Las mujeres embarazadas, las personas con asma o aquellas con enfermedad bronquial deben manipular este producto con extremo cuidado. Ante cualquier exposición accidental sobre la piel, lavar la superficie cutánea de inmediato.

Química/Sinónimos

El dinoprost trometamina es una sal de trometamina de la prostaglandina F20 natural y se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino muy higroscópico, con un punto de fusión por encima de los 100 °C. Un gramo es soluble en unos 5 ml de agua; 1,3 µg de dinoprost trometamina es equivalente a 1 µg de dinoprost.

Dinoprost y dinoprost trometamina también se conocen como: $PGF_{2\alpha}$, prostaglandina $F_{(2\alpha)}$, idinoprostum trometamoli, $PGF_{(2\alpha)}$ THAM, prostaglandina $F_{(2\alpha)}$ trometamol, U-14583E, U-14583, Amtech Prostamate®, Lutalyse®, Enzaprost®, In-Synch®, Minprostin F(2)alpha®, Prostamate®, Prostin®, Prostin F2®, Prostin F2 alpha® y Prostine F(2)Alpha®, Oriprost®, Glandin®, Noroprost®, Dinolytic® y Prostarmon F®.

Almacenamiento/Estabilidad

Dinoprost inyectable debe ser guardado a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases herméticos. Se recomienda guardar el producto aprobado para uso humano en la heladera. El dinoprost se considera relativamente insensible al calor, la luz y los álcalis.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Dinoprost trometamina (inyectable): equivalente a 5 mg/ml de dinoprost, en frascos de 10 y 30 ml; Lutalyse® Steril Solution (Pharmacia y Upjohn); Amtech Prostamate® (IVX); In-Synch® (Pro-Labs); Prostamate® (varios); (Rx). Aprobado para su uso en bovinos para carne y lecheros no lactantes, en cerdas y en yeguas. No requiere tiempo de retiro para faena ni para ordeñe cuando se lo usa en la forma aprobada; no se ha publicado tolerancia específica para residuos de dinoprost. No está aprobado su uso en caballos detinados a consumo.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DIRLOTAPIDA

Slentrol®

INHIBIDOR DE LA PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA INTESTINAL DE TRIGLICÉRIDOS MICROSOMALES

Consideraciones al recetar

- Indicada para el manejo de la obesidad en los perros; no en los gatos.
- No recomendada en perros con hepatopatía, enfermedad de Cushing no controlada o que están recibiendo corticosteroides.
- Los principales efectos adversos son gastrointestinales (vómitos, diarrea); es posible el aumento de las enzimas hepáticas.
- No se ha establecido su uso seguro por períodos mayores a l año.
- Las pautas de dosificación son bastante complejas: se requieren controles regulares y posible ajuste de la dosis.

Usos/Indicaciones

La solución oral de dirlotapida está indicada para el manejo de la obesidad en los perros.

Farmacología/Acciones

Es un inhibidor selectivo de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales que bloquea la formación y la liberación de lipoproteínas hacia la circulación sistémica. El mecanismo de acción para la reducción del peso aún no se ha comprendido en su totalidad, pero parecería ser el resultado de la reducción de la absorción de los lípidos y una señal de saciedad (péptido YY) emitida por los enterocitos llenos con lípidos.

La dirlotapida actúa principalmente en forma local, en el intestino, para reducir el apetito, aumentar el contenido de grasa en la materia fecal y producir pérdida de peso en el manejo de la obesidad en perros. Aunque los niveles en sangre sistémica no muestran una correlación directa con la eficacia, parecerían tener vinculación con la toxicidad sistémica de la droga.

Farmacocinética

En los perros, la dirlotapida muestra disponibilidad sistémica; sin embargo, la absorción es variable (22-41%). En la circulación, tiene un alto porcentaje de unión a proteínas y un volumen de distribución de 1,3 L/kg. La droga absorbida hacia la circulación sistémica se metaboliza en el hígado. La dirlotapida y sus metabolitos se excretan en la bilis y pueden sufrir circulación enterohepática. En múltiples estudios y usando diferentes dosis, se han observado farmacocinética no lineal con exposición menos que proporcional, acúmulo de droga (en dosis altas) y una gran variabilidad entre pacientes. La vida media de eliminación promedio en perros varió entre 5 y 18 horas, y puede aumentar con la dosis y después del uso de dosis repetidas. Las vías fecal y biliar son las formas predisponentes de eliminación.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante menciona que el uso de dirlotapida no se recomienda en perros que están recibiendo concurrentemente corticoterapia por largo plazo. No se debe usar en perros con enfermedad hepática. La enfermedad endocrina preexistente, incluyendo hiperadrenocorticismo (enfermedad de Cushing), debe ser manejada previo al uso de dirlotapida.

No debe ser usada en felinos; aumenta los riesgos de lipidosis hepática durante la pérdida de peso en gatos obesos.

No se ha evaluado la seguridad de su empleo por un período mayor a 1 año.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia en perros incluyen (en orden decreciente de presentación): vómitos, diarrea, letargia, anorexia, salivación, constipación y deshidratación. En la medida que aumente el número de pacientes que reciben este medicamento, es posible que este perfil cambie.

Durante pruebas a campo, algunos perros desarrollaron una elevación temprana leve a moderada de la actividad sérica de las transaminasas hepáticas, que disminuyó con el tiempo, a medida que el tratamiento continuaba.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha establecido el uso seguro en perros reproductores, preñados o en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se administró una dosis oral de 0,5, 1 y 2 ml/kg (2,5; 5 y 10 veces la dosis máxima aprobada) en Beagles de peso normal, durante 2 semanas. La droga fue tolerada pero se observó la presentación de vómitos, diarrea, anorexia, letargia y aumento transitorio de las enzimas hepáticas (transaminasas). No hubo evidencia histopatológica de necrosis hepática.

Interacciones medicamentosas

No se han documentado interacciones medicamentosas con la dirlotapida al momento de escribir esta monografía, pero este fármaco podría alterar la absorción oral (velocidad y extensión) de muchas drogas. Hasta determinar el uso concomitante seguro con drogas orales con estrecho índice terapéutico, se sugiere administrarlas al menos 2 horas antes que la dirlotapida; se pueden necesitar controles adicionales.

■ VITAMINAS LIPOSOLUBLES (A, E y K). Durante los primeros 6 meses de tratamiento, las concentraciones plasmáticas de vitamina A y E de los perros tratados fueron significativamente más bajas que las de los perros del grupo control. La concentración plasmática de vitamina A fue baja después de 1 mes y los valores promedio no declinaron más. La concentración plasmática de vitamina E fue más baja después de 6 meses de tratamiento, pero los niveles de vitamina E en tejido adiposo parecieron aumentar en comparación con los de los perros del grupo control después de 12 meses de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de vitamina A y E parecieron aumentar durante la fase de estabilización del peso (segundos 6 meses de tratamiento) y retornaron a concentraciones similares a las de los perros del grupo control cuando se suspendió el tratamiento. El tiempo de protrombina fue similar en los perros tratados y en los del grupo control, y no hubo signos clínicos de hemostasia anormal durante los 12 meses de estudio.

Consideraciones de laboratorio

No se han observado alteraciones específicas en las pruebas de laboratorio; la droga puede aumentar la concentración sérica de transaminasas en algunos pacientes.

Posologías

CANINOS:

FASE PÉRDIDA DE PESO:

Evaluación inicial y dosificación durante el primer mes. Evaluar al perro antes de comenzar el tratamiento a los efectos de determinar el peso deseado y el estado general de salud (véase Precauciones). La dosis inicial es 0,01 ml/kg (0,05 mg/kg), administrados 1 vez por día, oral, durante los primeros 14 días. Una vez transcurrido este tiempo, se debe duplicar la dosis a 0,02 ml/kg (0,1 mg/kg), 1 vez por día, durante los siguientes 14 días (días 15 a 28 del tratamiento).

Ajustes de la dosis en los meses posteriores para pérdida de peso. Los perros deben ser pesados a intervalos mensuales y la dosis debe ajustarse cada mes según sea necesario, para mantener el porcentaje deseado de pérdida de peso (≥ 0,7% por semana). Para determinar si se necesita un ajuste de dosis, comparar el porcentaje real de pérdida de peso con el porcentaje deseado y usar la siguiente guía. Nota: todos los ajustes de dosis se basan sólo en volumen (ml).

Primer (o posteriores) ajuste de dosis: *si el perro ha perdido peso*, determinar si se requiere un ajuste de dosis usando los siguientes cálculos: (número de semanas entre las visitas) x 0,7% por semana = porcentaje deseado de pérdida de peso. Ejemplo: en 4 semanas (28 días), la pérdida de peso deseada sería 4 x 0,7% por semana o un mínimo de 2,8% del peso corporal total. Comparar la pérdida (en %) de peso deseada (≥ 0,7% por semana) con la pérdida (en %) de peso real.

Pérdida de peso mensual deseada alcanzada. Si el porcentaje real de pérdida de peso es igual o superior al porcentaje deseado de pérdida de peso, el volumen de la dosis (ml administrados por día) debe seguir siendo la misma para el mes siguiente, hasta el momento del siguiente control.

Pérdida de peso mensual deseada no alcanzada. Si el porcentaje real de pérdida de peso es inferior al porcentaje deseado (0,7% por semana) se deben aplicar las siguientes instrucciones para el aumento de la dosis:

Primer ajuste: el volumen de la dosis (ml administrados cada día) debe aumentarse un 100%, lo que equivale a duplicar la dosis dada durante el mes anterior. Sólo elevar un 100% la dosis después de un mínimo lapso de tratamiento de 14 días.

Siguientes ajustes: si es necesario volver a incrementar la dosis en los siguientes meses, el volumen de la dosis (ml administrados por día) deberá aumentarse en un 50%, lo que equivale a elevar el volumen de la dosis en 1,5 veces sobre el que se estaba dando el mes anterior. Basándose en el peso corporal actual no se deberá exceder una dosis de 0,2 ml/kg (1 mg/kg). Si el consumo de alimento de un perro es muy reducido durante varios días consecutivos, la administración del producto deberá suspenderse hasta que el apetito retorne (por lo general, en 1-2 días) y luego se debe retomar la dosis al mismo volumen.

Los ajustes mensuales deben continuar de esta forma hasta alcanzar el peso deseado al inicio del tratamiento. Cuando este objetivo es alcanzado, comenzar con la fase de manejo de peso.

FASE DE MANEJO DEL PESO

Se recomienda una fase de manejo del peso de 3 meses para mantener con éxito la pérdida de peso alcanzada con el

tratamiento. Durante esta fase, el veterinario y el propietario de la mascota deben establecer el nivel óptimo de ingesta de comida y las necesidades de actividad física. La administración de dirlotapida debe continuar durante la fase de manejo hasta que el propietario del perro pueda establecer los niveles necesarios de ingesta de comida y actividad física para estabilizar el peso corporal al nivel deseado. Para determinar la dosis para el mantenimiento del peso, hay que seguir pesando al animal a intervalos mensuales.

Primer ajuste de dosis:

Si el perro perdió ≥ 1% del peso por semana en el último mes de la fase de pérdida de peso, el volumen de la dosis (ml administrados por día) debe disminuirse en un 50%, lo que equivale a administrar la mitad de la dosis proporcionada el mes anterior.

Si el perro perdió entre 0-1%, la dosis se mantendrá igual. Si el perro ganó peso, la dosis se incrementará un 50%, lo que dará lugar a un aumento de 1,5 veces el volumen de la dosis administrada durante el mes previo.

Ajustes posteriores:

En los meses posteriores, el volumen de la dosis debe ser aumentado o disminuido en un 25% a los efectos de mantener el peso constante.

Si el perro está entre –5% a +5% del peso corporal al final de la fase de pérdida de peso, el volumen de la dosis (ml administrados por día) debe permanecer sin cambios.

Si el perro perdió >5% del peso corporal, la dosis deberá ser disminuida un 25%.

Si el perro ganó >5% del peso, la dosis debería ser aumentada un 25%. Basándose en el peso actual del perro, la dosis diaria no debería exceder 0,2 ml/kg (1 mg/kg).

Cuando se suspende la administración de dirlotapida, la cantidad diaria de alimento ofrecida y la actividad física deben continuar como fue establecido durante la fase de manejo del peso. El retorno a la ingesta o la actividad física previas al tratamiento puede contribuir a recuperar parte o todo el peso perdido (Prospecto del producto; *Slentrol*® - Pfizer).

Controles

- Peso del paciente (véase Posologías).
- Efectos adversos.
- Enzimas hepáticas (datos basales y controles ocasionales).

Información al cliente

- El producto no cura la obesidad, sino que reduce la ingesta de alimento por parte del perro al disminuir el apetito y la conducta de mendicidad. La reducción del apetito vista en los perros tratados es sólo temporaria y dura no más allá de 1-2 días después del cese del tratamiento. Ocurrirá ganancia de peso, si no se limita la cantidad de alimento ofrecido en el momento en el que se suspende la administración de la droga.
- El manejo del peso exitoso a largo plazo requiere cambios que se extiendan más allá del período del tratamiento con la droga. Para mantener la pérdida de peso, es necesario continuar con los ajustes en la dieta y la actividad física que formaron parte del programa de pérdida de peso.
- Si se observa la falta total de apetito (inapetencia o anorexia) durante más de 1 día, contactar con el veterinario.
- Casi 1 de cada 4 perros bajo tratamiento, experimenta ocasionales episodios de vómitos y diarrea. En la mayoría de los casos,

estos episodios duran 1 o 2 días. Los vómitos se manifiestan más a menudo durante el primer mes de tratamiento o dentro de la semana en la que se incrementa la dosis. Si se presentan vómitos, se recomienda continuar con el mismo volumen de dosis (en volumen), pero se puede cambiar el momento del día en que se administra o el método de administración (con o sin alimento). Si los vómitos son graves o perduran durante más de 2 días, consultar al veterinario.

- Para hacer la preparación para la administración oral, extraer la tapa del frasco e introducir la jeringa dosificadora a través de la membrana; invertir el frasco y retirar el volumen apropiado, usando las marcas de graduación presentes a un costado de la jeringa dosificadora.
- Puede ser administrada directamente dentro de la boca del perro o junto con una pequeña cantidad de alimento; puede ser dada con la comida o en diferentes momentos del día.
- Limpiar por completo la jeringa dosificadora después de cada uso con una tela limpia y seca o una toalla descartable. No introducir agua dentro de la jeringa dosificadora o en la solución.
- No es para uso humano. Mantener esta y otras drogas fuera del alcance de los niños.
- Si se produce una exposición ocular accidental, lavar los ojos de inmediato con agua limpia.

Química/Sinónimos

La dirlotapida tiene como nombre químico a 5-([4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil]-amino)-1H-indol-2 ácido carboxílico benzil metil carbamoylamida. Tiene un peso molecular de 674,7. El producto comercial es una formulación líquida que contiene 5 mg/ml de dirlotapida en aceite de triglicéridos de cadena media.

También puede ser conocida como CP-742,03 o por su marca comercial *Slentrol*®.

Almacenamiento/Estabilidad

La formulación líquida debe ser almacenada en su envase original a temperatura ambiente de 15-30 °C (59-86 °F).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Dirlotapida (solución para uso oral): 5 mg/ml en frascos con 20, 50 y 150 ml; *Slentrol*® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DISOPIRAMIDA, FOSFATO DE

Norpace®

ANTIARRÍTMICO

Consideraciones al recetar

- Antiarrítmico de 2ª o 3ª línea para uso en perros; tiene efecto inotrópico negativo y puede prolongar el intervalo QT.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga, bloqueo atrioventricular de 2° o 3^{er} grado, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca descompensada o mal compensada, hipotensión, glaucoma (de ángulo cerrado), retención urinaria o miastenia gravis.
- Precaución: síndrome de seno enfermo, bloqueo de rama o síndrome de Wolf-Parkinson-White, enfermedad hepática o renal.
- ▶ Efectos adversos observados con mayor probabilidad: anticolinérgicos (boca, ojos, nariz secos; constipación, micción vacilante o retención urinaria) y cardiovasculares (edema, hipotensión, disnea, síncope y alteraciones de la conducción (bloqueo atrioventricular); puede disminuir la glucemia.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La disopiramida puede estar indicada para el tratamiento oral o la prevención de las taquiarritmias ventriculares en los perros. Debido a sus efectos inotrópicos negativos y su corta vida media, la disoperamida suele considerarse un agente de 2da o 3ra línea en veterinaria (para caninos). Se dispone de un producto de liberación controlada, el cual puede ser útil pero no ha sido extensamente evaluado en caninos.

Farmacología/Acciones

Considerado un antiarrítmico clase Ia (estabilizante de membrana) con acción similar a la quinidina o la procainamida, este producto reduce la excitabilidad miocárdica y la velocidad de conducción; también posee actividad anticolinérgica (150 mg de disopiramida ≈ 0,09 mg de atropina) que puede contribuir a los efectos de la droga.

El mecanismo de acción exacto de la droga no ha sido establecido. Los efectos electrofisiológicos a nivel cardíaco de la disopiramida incluyen: 1) acortamiento del tiempo de recuperación del nódulo sinusal; 2) aumento de los tiempos refractarios atrial y ventricular; 3) disminución de la velocidad de conducción a través de las aurículas y los ventrículos; 4) disminución de la automaticidad de los marcapasos ectópicos atriales o ventriculares.

La disopiramida tiene efectos inotrópicos negativos directos. Por lo general, tiene efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca en reposo o la presión sanguínea. La resistencia periférica sistémica puede aumentar en un 20%.

Farmacocinética

La vida media de la droga es de casi 7 horas en las personas con función renal normal, pero de sólo 2-3 horas en el perro. La biodisponibilidad oral en los perros es del 70%, aproximadamente, y se absorbe con rapidez. En las personas, se absorbe velozmente

después de la administración oral, alcanzando el nivel máximo a las 2-3 horas después de haber administrado las cápsulas convencionales. Cuando se usan las cápsulas de liberación controlada, el nivel máximo se alcanza a las 6 horas posadministración.

La disopiramida se distribuye por todo el cuerpo en el agua extracelular y no se une extensamente a los tejidos. La unión a las proteínas plasmáticas es variable y depende de la concentración de la droga. A niveles terapéuticos, la afinidad aproximada por las proteínas plasmáticas es del 50-65% (en las personas). La disopiramida cruza la placenta y su concentración en leche puede exceder a la encontrada en el plasma.

La disopiramida se metaboliza en el hígado, pero el 40-65% de ella se excreta sin cambios por orina. Los pacientes con enfermedad renal pueden necesitar un ajuste de la dosis, para prevenir el acúmulo de la droga.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La disopiramida no debe ser usada, por lo general, en pacientes con glaucoma (de ángulo cerrado), retención de orina o miastenia gravis, debido a sus efectos anticolinérgicos.

La disopiramida está contraindicada en bloqueos atrioventriculares de 2º o 3^{er} grado (a menos que esté colocado un marcapasos), shock cardiogénico, o si el paciente manifiesta hipersensibilidad a la droga.

La disopiramida no debe ser usada en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada o mal compensada, o hipotensión debido a sus efectos inotrópicos negativos. Los pacientes con fibrilación o aleteo atrial deben ser digitalizados antes de iniciar el tratamiento con disopiramida para anular el aumento de la respuesta ventricular (más allá de lo aceptable). La disopiramida debe ser usada con cautela en pacientes con síndrome de seno enfermo, bloqueo de rama o síndrome de Wolf-Parkinson-White.

El uso de la disopiramida junto con otros antiarrítmicos clase IA o con propranolol puede causar un efecto inotrópico negativo aditivo (véase Interacciones medicamentosas).

La disopiramida debe ser empleada con precaución (y posiblemente a una dosis reducida) en pacientes con enfermedad renal o hepática.

Efectos adversos

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son secundarias a los efectos anticolinérgicos (por ej., boca, ojos y nariz secos; constipación; vacilación o retención urinaria) y cardiovasculares (edema, hipotensión, disnea, síncope o disturbios de la conducción tales como bloqueo atrioventricular). Otros efectos secundarios que han sido descritos en las personas incluyen: efectos gastrointestinales (vómitos, diarrea, etc.), colestasis intrahepática, hipoglucemia, fatiga, dolor de cabeza, debilidad muscular y dolor. Contrariamente a los efectos de micción vacilante, la disoperamida también puede causar micción frecuente o de urgencia.

La dosis de 15 mg/kg cada 8 horas en los perros prolonga el intervalo QT y las dosis mayores a 30 mg/kg ensanchan el complejo QRS.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La disopiramida ha sido detectada en la leche a una concentración que no excede a la encontrada en el plasma materno. Usar con cautela en animales en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosificación/toxicidad incluyen: efectos anticolinérgicos, apnea, pérdida de la conciencia, hipotensión, alteraciones de la conducción cardíaca y arritmias, ensanchamiento del complejo QRS e intervalo QT, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, convulsiones, asistolia y muerte.

En un primer momento, la terapia consiste en un rápido vaciamiento gástrico y administración de carbón activado y catárticos. A continuación se implementa un vigoroso tratamiento sintomático recurriendo, si es necesario, a glucósidos cardíacos, vasopresores y simpaticomiméticos, diuréticos, respiración mecánica asistida y un marcapasos endocárdico. La disopiramida puede ser removida con hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo disopiramida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOLINÉRGICOS. Se pueden producir efectos anticolinérgicos aditivos si la disopiramida se emplea en forma concurrente con otros anticolinérgicos (atropina, glicopirrolato).
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina). Aumentan los niveles de la disopiramida; puede ocurrir la prolongación del intervalo QT.
- CISAPRIDA. Prolongación adicional del intervalo QT.
- FENOBARBITAL. Puede aumentar el metabolismo de la disopiramida, reduciendo los niveles.
- PROCAINAMIDA, LIDOCAÍNA. Pueden usarse con disopiramida, pero puede ocurrir el ensanchamiento del complejo QRS y la prolongación del intervalo QT.
- QUINIDINA. Puede aumentar los niveles de disopiramida y ésta puede disminuir los niveles de quinidina.
- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo de la disopiramida y reducir sus niveles séricos.
- VERAPAMILO. Debido a los efectos inotrópicos negativos adicionales, no se recomienda el uso de disopiramida dentro de las 48 horas de empleo de verapamilo.

Posologías

CANINOS:

- a) Cuando se usa como antiarrítmico (casi nunca usado): 7-30 mg/kg oral cada 4 horas (Kittleson, 2006c).
- b) Para las arritmias ventriculares: 11-22 mg/kg cada 8 horas oral (cada 12 horas si se usa el producto de larga acción). Puede usarse junto con quinidina o procainamida (Ettinger, 1989).

Controles

- Electrocardiograma.
- Presión sanguínea.
- Signos clínicos de efectos adversos (véase antes); hacer pruebas de función hepática si se usa por largo plazo.
- Evaluar niveles séricos, si es necesario (falta de eficacia, toxicidad).
- Se ha informado que los niveles terapéuticos en las personas son 2-7 μg/ml y se consideran niveles tóxicos aquellos por encima de 9 μg/ml. Se pueden necesitar niveles de hasta 7 μg/ml para tratar y prevenir la recurrencia de taquicardias ventriculares refractarias.

Información al cliente

■ Contactar con el veterinario si el animal manifiesta de manera

persistente dificultad en la micción, boca seca, vómitos, constipación, letargia o depresión, o dificultades ventilatorias.

Químicos/Sinónimos

Estructuralmente diferente a otros antiarrítmicos disponibles; el fosfato de disopiramida se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino con un p K_a de 10,4. Es libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol.

El fosfato de disopiramida puede también ser conocido como: disopyramidi phosphas, SC-13957, Norpace®, Dicorantil®, Dirythmin®, Dirytmin®, Diso-Duriles®, Disomet®, Disonorm®, Durbis®, Isomide®, Isorythm®, Ritmodan®, Ritmoforine®, Rythmical®, Rythmodan® y Rythmodul®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas con disopiramida deben ser guardadas a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases bien cerrados. Una suspensión preparada extemporáneamente de 1-10 mg/ml de disopiramida (de las cápsulas) en jarabe de cereza es estable durante 1 mes si se almacena en botellas de color ámbar y se mantiene refrigerada (2-8 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTO APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Disopiramida, fosfato de (cápsulas): 100 mg y 150 mg; Norpace® (Pharmacia); genérico; (Rx)

Disopiramida, fosfato de (cápsulas de liberación extendida): 100 mg y 150 mg; *Norpace CR*® (Pharmacia); (Rx); genérico; (Rx).

DL-metionina — véase Metionina DMSO — véase Dimetil sulfóxido

DOBUTAMINA, CLORHIDRATO DE

Dobutrex®

INOTRÓPICO BETA-ADRENÉRGICO PARA USO PARENTERAL

Consideraciones al recetar

- Agente inotrópico de acción rápida para uso parenteral.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a la droga o a los conservadores (bisulfito de sodio); o pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática.
- Precaución: pacientes con infarto miocárdico.
- Los animales con fibrilación atrial deben ser digitalizados previo a recibir dobutamida.
- Los efectos adversos más comunes incluyen: latidos ectópicos, aumento de la frecuencia cardíaca, incremento de la presión sanguínea, dolor torácico.
- Usar sólo en un ambiente de unidad de terapia intensiva.

Usos/Indicaciones

La dobutamina se usa como un agente inotrópico positivo inyectable de acción rápida para el tratamiento por corto plazo de la insuficiencia cardíaca. También es útil en los pacientes en shock cuando la fluidoterapia sola no restablece valores aceptables para la presión sanguínea, el volumen minuto cardíaco y la perfusión tisular.

Farmacología/Acciones

Se considera que la dobutamida como un agonista directo beta,adrenérgico. También tiene efectos leves beta, y alfa,-adrenérgicos a dosis terapéuticas. Estos efectos tienden a equilibrarse unos con otros y causan pocos efectos directos sobre la circulación sistémica. Contrario a la dopamina, la dobutamina no causa liberación de norepinefrina. Tiene efectos cronotrópicos, arritmogénicos y vasodilatadores relativamente leves.

El aumento de la contractilidad miocárdica y del volumen sistólico produce un incremento del volumen minuto. En los pacientes con insuficiencia cardíaca puede observarse una disminución de la presión de llenado sobre el ventrículo izquierdo (presión en cuña) y de la resistencia periférica total. Por lo general, la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca no son alteradas o sufren un leve aumento debido al incremento del volumen minuto cardíaco. El aumento de la contractilidad miocárdica puede incrementar la demanda de oxígeno y el flujo coronario en el miocardio.

Farmacocinética

Debido a su rápida metabolización en el tracto gastrointestinal y a que no muestra disponibilidad después de la administración por vía oral, la dobutamida sólo debe ser administrada por vía intravenosa (como infusión a ritmo constante). Después de la administración intravenosa, el inicio de la acción ocurre, en la mayoría de los casos, dentro de los 2 minutos y el nivel máximo se alcanza a los 10 minutos.

La dobutamina se metaboliza con rapidez en el hígado y en otros tejidos, y tiene una vida media plasmática de aproximadamente 2 minutos (en las personas). El efecto de la droga disminuve rápidamente después del cese del tratamiento.

Los datos farmacocinéticos para los animales domésticos no parecen estar disponibles. Se desconoce si la dobutamina atraviesa la placenta o ingresa en la leche.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La dobutamina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática. La formulación inyectable contiene bisulfito sódico como conservante, y se ha documentado que éste es una causa de reacciones de tipo alérgicas en algunas personas. Los estados hipovolémicos deben ser corregidos antes de administrar dobutamina. Debido a que puede elevar la demanda de oxígeno en el miocardio y aumenta el tamaño del infarto, la dobutamina debe ser usada con mucho cuidado después de un infarto miocárdico.

Emplear con mucho cuidado en pacientes con taquiarritmias ventriculares o fibrilación atrial. La dobutamina puede favorecer la conducción atrioventricular; los animales con fibrilación atrial deben ser digitalizados antes de recibir la dobutamina.

Efectos adversos

Los efectos adversos informados con mayor frecuencia en las personas incluyen: latidos ectópicos, aumento de la frecuencia cardíaca, incremento de la presión sanguínea, dolor torácico y palpitaciones. Efectos adversos similares podrían ser esperados para los pacientes veterinarios. A las dosis usuales, estos efectos suelen ser leves y no se necesitará la interrupción del tratamiento, pero se debería reducir la posología. En otros casos, menos frecuentes, los efectos adversos informados incluyeron náuseas, dolor de cabeza, vómitos, calambres en las piernas, parestesias y disnea.

Seguridad en reprodución y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto, adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

No hay información específica acerca de la seguridad en lactancia para la dobutamina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos informados con dosis excesiva incluyen taquicardia, aumento de la presión sanguínea, nerviosismo y fatiga. Debido a la corta duración de acción de la droga, el cese temporario de la administración de la droga es todo lo que se necesita para revertir estos efectos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dobutamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS GENERALES HALOGENADOS. El uso de halotano o ciclopropano junto con dobutamina puede aumentar la incidencia de arritmias ventriculares.
- BETA-BLOQUEANTES (por ej., metoprolol, propranolol). Pueden antagonizar los efectos cardíacos de la dobutamina y dar lugar a una preponderancia de los efectos alfa-adrenérgicos y a un aumento de la resistencia periférica total.
- NITROPRUSIATO. Si se lo usa junto con dobutamina, pueden producirse efectos sinérgicos (aumento del volumen minuto cardíaco y reducción de la presión de llenado ventricular).
- DROGAS OXITÓCICAS. Pueden inducir una grave hipertensión cuando se las usa con dobutamina en pacientes obstétricos.

Posologías

La dobutamina se administra sólo en infusión a ritmo constante.

CANINOS:

- a) Para el tratamiento por corto plazo de la insuficiencia cardíaca aguda: 5-40 µg/kg/minuto IV; las dosis de 5-20 µg/kg/minuto suelen ser adecuadas para los perros. Infusiones mayores de 20 µg/kg/minuto pueden causar taquicardia (Kittleson, 2006a).
- b) Para el shock, cuando la fluidoterapia por sí sola no es adecuada: 5-15 µgkg/minuto por infusión IV a ritmo constante (Haskins, 2000).
- c) Para la cardiomiopatía dilatada y la insuficiencia cardíaca intratable: 2-5 µg/kg/minuto durante 12 a 24 horas; repetir el tratamiento a intervalos de 2 a 6 semanas. Puede mejorar la calidad de vida. Puede aumentar el riesgo de muerte súbita secundaria a arritmias ventriculares (Sisson, 2000).
- d) Para el tratamiento por corto plazo del volumen minuto cardíaco bajo y la insuficiencia cardíaca aguda: 2,5-10 ug/kg/minuto IV. Si se presentan taquicardia y arritmias, reducir la dosis o suspender la administración (Reiser, 2003).
- e) 5-20 µg/kg/minuto por infusión IV a ritmo constante. Aumentar la velocidad de dosificación a 48-72 horas. Hay un efecto hemodinámico positivo y prolongado que perdurará durante semanas, una vez suspendido el tratamiento (Kramer, 2003a).
- f) 1-10 µg/kg/minuto IV (DeFrancesco, 2006).

FFLINOS:

- a) Para el tratamiento por corto plazo de la insuficiencia cardíaca aguda: 5-15 µg/kg/minuto IV (Kittleson, 2006a).
- b) 1-3 µg/kg/minuto IV (DeFrancesco, 2006).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS)

- a) 1-10 μg/kg/minuto como infusión IV (Mogg, 1999).
- b) Potrillos (después de la repleción de volumen): 2-20 μg/kg/minuto como infusión IV a ritmo constante. (Nota: otra sección de esta referencia manciona una dosis de 3-40 μg/kg/minuto). Seguir la regla de "6": 6 veces el peso del potrillo (en kg) = número de mg agregados a 100 ml de solución salina; 1 ml/hora = 1 μg/kg/minuto (Wilkins, 2004b).

Controles

- Frecuencia y ritmo cardíacos, presión sanguínea.
- Flujo de micción.
- Es ideal medir la presión venosa central o la presión de llenado ventricular derecha y el volumen minuto cardíaco.

Información al cliente

 Esta droga sólo debe ser usada por un profesional familiarizado con su uso y en un ambiente adecuado para controlar al paciente.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de dobutamina es un agente inotrópico sintético relacionado estructuralmente con la dopamina. Se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino, con un pK_a de 9,4. Es muy poco soluble en agua y alcohol.

El clorhidrato de dobutamina también se conoce como: 46236, compuesto 81929, dobutamini hydrochloridum y LY-174008; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Preparación/Compatibilidad

La dobutamina inyectable debe ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C); las soluciones diluidas deben ser usadas dentro de las 24 horas.

Preparación para inyección: la solución para inyección debe ser más diluida llevándola a una concentración no mayor a 5 mg/ml (agregar un total de diluyente de al menos 50 ml) antes de administrar.

Por lo general, el producto se agrega a dextrosa al 5% en agua, solución salina normal (si el paciente no tiene una severa restricción de sodio) u otra solución IV compatible. Las siguientes concentraciones aproximadas son el resultado del agregado de un frasco (250 mg) en 250, 500 o 1000 ml de soluciones IV:

1 frasco (250 mg) en: $250 \text{ ml} \approx 1000 \text{ µg/ml}$ $500 \text{ ml} \approx 500 \text{ µg/ml}$ $1000 \text{ ml} \approx 250 \text{ µg/ml}$

Se debe utilizar una bomba de infusión mecánica para la administración de la solución con dobutamina. Cuando se utiliza una guía para administración IV con microgotero (60 gotas ≈ 1 ml), 1 gota contiene, aproximadamente, 8,3 µg a una concentración de 500 µg/ml (1 frasco con 250 mg en 500 ml de líquido IV).

La dobutamina es **compatible** con las soluciones comúnmente utilizadas por vía IV (dextrosa al 5% en agua, cloruro de sodio al 0,45% y 0,9%, combinaciones dextrosa-solución salina y solución lactada de Ringer) y también lo es con las siguientes drogas: clorhidrato de amiodarona, sulfato de atropina, clorhidrato de

dopamina, clorhidrato de epinefrina, clorhidrato de hidralacina, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de meperidina, bitartrato de metaraminol, sulfato de morfina, nitroglicerina, bitartrato norepinefrina (levarterenol), mesilato de fentolamina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de propranolol y clorhidrato de verapamilo.

La dobutamina es incompatible con las siguientes drogas: aminofilina, tosilato de bretilio, bumetamida, cloruro o gluconato de calcio, diazepam, digoxina, furosemida, heparina (resultados no constantes), insulina regular, sulfato de magnesio, fenitoína sódica, cloruro de potasio (sólo en altas concentraciones = 160 mEq/L), fosfato de potasio y bicarbonato de sodio.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dobutamina, clorhidrato de (inyectable): 12,5 mg/ml en frascos con 20 ml (250 mg) (puede contener sulfitos); genérico; (Rx).

DOCUSATO SÓDICO DOCUSATO CÁLCICO

Colace®

SURFACTANTE; ABLANDADOR DE HECES

Consideraciones al recetar

- ▶ Surfactante ablandador de heces.
- ▶ Precaución: anormalidades hidroelectrolíticas.
- ▶ Efectos adversos: calambres, diarrea y daño a la mucosa gastrointestinal.

Usos/Indicaciones

El docusato se usa en los pequeños animales cuando las heces son duras o secas o en enfermedades anorrectales en las que el pasaje de heces firmes cause dolor o sea perjudicial. El docusato se emplea solo o en combinación con vaselina líquida para el tratamiento de las impactaciones fecales en caballos.

Farmacología/Acciones

Las sales de docusato reducen la tensión superficial y permiten que el agua y las grasas penetren en la ingesta y formen heces blandas. Recientes estudios in vivo han demostrado que el docusato también aumenta las concentraciones de AMPc en las células de la mucosa colónica, lo que puede elevar tanto la secreción de iones como también la permeabilidad a los líquidos desde estas células hacia la luz del colon.

Farmacocinética

Se desconoce cuánto docusato se absorbe después de la administración oral, pero se cree que algo es absorbido a través del intestino delgado y luego excretado por bilis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Usar con cuidado en pacientes con anormalidades preexistentes de líquidos y electrólitos; controlar.

Efectos adversos

A la dosis usual, los efectos adversos clínicamente significativos son muy poco frecuentes. Calambres, diarrea y daño a la mucosa intestinal son efectos posibles. Las preparaciones líquidas pueden causar irritación de la garganta, si se administran por boca. El docusato sódico tiene un sabor muy amargo.

La sobredosis en los caballos puede ser importante.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si el docusato cálcico, el docusato potásico o el docusato sódico se excretan en leche pero, es poco probable que ésto sea un punto de interés.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los caballos, dosis únicas de 0,65-1 g/kg han causado deshidratación, daño en la mucosa intestinal y muerte. Se ha documentado una dosis terapéutica máxima de hasta 0,2 g/kg. Los signos de sobredosis en los caballos pueden comenzar 1-2 horas después de la administración, y las manifestaciones iniciales incluyen inquietud y aumento de los sonidos intestinales; esto puede ser seguido por un incremento de las frecuencias ventilatoria y cardíaca. Pueden presentarse dolor abdominal, diarrea acuosa y deshidratación junto con el deterioro del caballo en un lapso de horas a varios días, hasta llegar al decúbito y la muerte. Debido a los efectos secretorios que puede producir una dosis alta, hay que controlar el estado hidroelectrolítico, y tratarlo si es necesario. El tratamiento es de sostén; se ha sugerido que el uso de protectores gastrointestinales, bicarbonato, corticosteroides y agentes antiendotoxémicos (AINE) puede ser de ayuda.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo docusato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ VASELINA LÍQUIDA. En teoría, la vaselina líquida no debe ser dada con docusato, ya que podría ocurrir un aumento de la absorción de la primera; sin embargo, esta interacción no parece tener importancia clínica en los grandes animales. Está menos claro si el uso de esta combinación constituye un problema clínico significativo en los pequeños animales, o si el empleo concurrente de estos agentes en perros y gatos no puede ser recomendado. Si se considera necesario usar docusato y vaselina líquida en los pequeños animales, separar sus administraciones por un lapso mínimo de 2 horas.

Posologias

CANINOS:

Docusato sódico:

- a) 2 mg/kg oral (Davis, 1985a).
- b) 1 a 4 cápsulas de 50 mg oral, 1 vez por día (Burrows, 1986).
- c) 50-300 mg oral cada 12 horas (Kirk, 1989).
- d) Perros pequeños: 25 mg oral 1-2 veces por día.
 Perros de talla mediana/grande: 50 mg oral 1-2 veces por día (Morgan, 1988).

e) 250 mg en 12 ml de glicerina en una jeringa para enema descartable (*Disposa-ject*® *P-M*): introducir en el recto y exprimir el contenido; puede repetirse en 1 hora (Prospecto del producto).

Docusato cálcico:

- a) 2 a 3 cápsulas de 50 mg o 1 cápsula de 240 mg oral, 1 vez por día (Burrows, 1986).
- b) 1-2 cápsulas de 50 mg cada 12-24 horas oral (Kirk, 1989).

FELINOS:

Docusato sódico:

- a) 50 mg oral por día; 5-10 ml de *Colace*® (no se especifica concentración) como enema (Sherding, 1989).
- b) 2 mg/kg oral (Davis, 1985a).
- c) 1 cápsula de 50 mg 1 vez por día oral (Burrows, 1986).
- d) 50-100 mg cada 12-24 horas oral (Kirk, 1989).
- e) 25 mg oral, 1-2 veces por día (Morgan, 1988).
- f) 250 mg en 12 ml de glicerina en una jeringa descartable para enema (*Disposa-ject® P-M*: introducir en el recto y exprimir el contenido; puede repetirse en 1 hora (Prospecto del producto).

Docusato cálcico:

- a) 50-100 mg oral por día (Sherding, 1989).
- b) 1-2 cápsulas de 50 mg oral, 1 vez por día (Burrows, 1986).
- c) 50 mg cada 12-24 horas oral (Kirk, 1989).

EQUINOS:

- a) 10-30 mg/kg oral en una solución al 10%; no administrar a caballos con impactación de arena (Moore, 1999).
- b) 7,5-30 g (150-600 ml de una solución al 5%) oral; o 3-5 g (60-100 ml de una solución al 5%) si se usa con vaselina líquida (Seller y Lowe, 1987).
- c) Para las impactaciones en el colon mayor (para ablandar): 6-12 g/500 kg diluidos en 2-4 litros de agua administrados por sonda nasogástrica cada 12-24 horas (Blikslager y Jones, 2004).

Controles

- Eficacia clínica.
- Estado hidroelectrolítico, si es necesario.

Información al cliente

- A menos que se den instrucciones en contrario, dar este medicamento al animal con el estómago vacío.
- No administrar con otros laxantes sin la aprobación del veterinario.

Química/Sinónimos

El docusato está disponible en sales de sodio o calcio. Son agentes surfactantes aniónicos y poseen la capacidad de humidificar y emulsionar.

El docuato sódico (también conocido como succinato sódico de dioctil, DDS o DOSS) se presenta como un sólido plástico similar a cera, de color blanco, con un olor característico. Un gramo es soluble en, aproximadamente, 70 ml de agua y es libremente soluble en alcohol y glicerina. Las soluciones son transparentes y tienen sabor amargo.

El docusato cálcico (también conocido como succinato cálcico de dioctil) se presenta como un sólido amorfo blanco con un olor característico (alcohol octílico). Es muy soluble en agua y libremente soluble en alcohol.

El docusato sódico también se conoce como sulfosuccinato sódico de dioctil, docusatum natricum y DSS; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas con sales de docusato deben almacenarse en envases herméticos a temperatura ambiente. Las temperaturas por encima de 30 °C (86 °F) pueden ablandar o derretir las cápsulas de gelatina blanda. Las soluciones de docusato sódico deben guardarse en envases herméticos y el jarabe debe ser conservado en envases bien cerrados y resistentes al paso de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Hay varios productos con docusato comercializados para uso veterinario; se desconoce su estado de aprobación. Los productos con docusato de venta libre incluven:

Docusato sódico (preparación para timpanismo): 240 mg/30 ml en envases de 360 ml. Aprobado para su uso en rumiantes. Tiempo de retiro preordeñe: 96 horas; tiempo de retiro prefaena: 3 días. Bloat Treatment® (Durvet); (producto de venta libre).

Docusato sódico (para enema): solución miscible en agua al 5% en envases de 3,8 L. Aprobado para su uso en perros, gatos y caballos. Dioctynato® (Buttler); (producto de venta libre).

Docusato sódico (para enema): 250 mg en jeringas de 12 ml. Aprobado para su uso en perros y gatos. Disposable Enema® (Vedco) (Rx); Pet-Enema® (Phoenix) (producto de venta libre); Enema SA® (Buttler) (producto de venta libre); Docu-Soft® Enema (Life Science) (producto de venta libre).

Docusato sódico, líquido para administración oral al 5% en envases de 3,8 L; genérico. Puede también ser llamado Veterinary Surfactant (producto de venta libre).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Docusato sódico (tabletas):100 mg; ex-lax® Stool Softner (Novartis Consumer Health); Dioctyn® (Dixon-Shane); (productos de venta libre).

Docusato sódico (cápsulas y cápsulas de gelatina blanda): 50, 100 y 250 mg; Docusate Sodium (UDL), Colace® (Purdue); D-S-S® (Magno-Humphries); Non-Habit Forming Stool Softener® v Stool Softener®, (Rugby); Regulax SS® (Republic); D.O.S.® y Genasoft® (Goldline Consumer); Phillips'® Liqui-Gels (Bayer Consumer); Sof-lax® (Fleet) (varios); productos de venta libre.

Docusato sódico (jarabe): 20 mg/5 ml en 480 ml; 50 mg/15 ml en UD 15 y 30 ml; 60 mg/15 ml en 237 ml, 473 ml y 480 ml; 100 mg/30 ml en UD 15 y 30 ml; genéricos (Roxane); Docu® (Hi-Tech Pharmacal Co.); Colace® (Purdue); Silace® (Silarx) Diocto (varios); genérico; (venta libre).

Docusato sódico (líquido): 10 mg/ml y 150 mg/15 ml en 30 ml, 473 ml y 480 ml; Colace® (Purdue); Docu® (Hi Tech Pharmacal Co.), Diocto (varios); Docusate Sodium (Roxane); (productos de venta libre).

Hay muchas marcas comerciales para el docusato sódico; quizás el más conocido es Colace ®. También hay genéricos.

Docusato cálcico (cápsulas): 240 mg (regular y gelatina blanda), Stool Softener® (Apothecary), Stool Softener DC® (Rugby), Surfak® Liquigels (Pharmacia y Upjohn), DC Softgels® (Goldline); genéricos; productos de venta libre.

DOLASETRON. MESILATO DE

Anzemet®

ANTIEMÉTICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Antagonista de los receptores 5-HT, particularmente útil para las náuseas y los vómitos relacionados con la quimioterapia en los pequeños animales.
- Administración IV u oral I vez por día.
- Por lo general, es bien tolerado; puede causar cambios electrocardiográficos relacionados con la dosis.
- Las tabletas para uso oral en personas no permiten una fácil dosificación en los pequeños animales.
- ▶ El costo puede ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

El dolasetron puede ser efectivo para el tratamiento de náuseas y vómitos graves en perros y gatos, en particular cuando son causados por quimioterapia oncológica. Debido a que se administra 1 vez por día, la forma inyectable del dolasetron se prefiere al ondansetron, un antiemético de efectividad similar. Sin embargo, para el uso oral en los pequeños animales, las tabletas de dolasetron son demasiado grandes (50 y 100 mg) para ser administradas con practicidad.

Farmacología/Acciones

El dolasetron ejerce sus acciones antinauseosas y antieméticas por el antagonismo selectivo de los receptores 5-hidroxitriptamina, (5-HT₃). Estos receptores se encuentran principalmente en la zona quimiorrecetora gatillo del vómito en el SNC, en las terminaciones nerviosas del vago y en las neuronas entéricas del tracto gastrointestinal. Se cree que la principal causa de inducción de vómitos por parte de los agentes quimioterápicos es la liberación de serotonina a nivel de las células enterocromafines localizadas en la mucosa del intestino delgado.

Farmacocinética

Posterior a su administración IV en perros, la vida media del dolasetron es sólo de minutos, ya que rápidamente se reduce a través de la carbonil reductasa a hidrodolasetron (también denominado dolasetron reducido o dolasetron rojo). Éste es el principal responsable de los efectos farmacológicos de la droga. El dolasetron oral se absorbe con rapidez y se convierte en hidrodolasetron. El volumen de distribución de este último en los perros es 8,5 L/kg; la depuración corporal total es 25 ml/minuto/kg y la vida media es 4 horas, aproximadamente.

En las personas, el dolasetron se absorbe en corto tiempo y se convierte a hidrodolasetron. La biodisponibilidad oral es 75%, aproximadamente. La vida media del hidrodolasetrón en las personas es de alrededor de 7-8 horas. La droga se metaboliza parcialmente en el hígado, pero el 50-60% se excreta sin cambios por orina. La depuración puede ser reducida en pacientes con deterioro grave de la función renal o hepática.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El dolasetron está contraindicado en pacientes hipersensibles a la droga, con bloqueo atrioventricular grado II o III, o con una marcada prolongación QT_c. Se debe administrar con cuidado en pacientes con prolongación de los intervalos de conducción cardíacos (o suscetibles a éstos). Esto incluye los individuos con hipopotasemia o hipomagnesemia, a aquellos que están recibiendo antiarrítmicos o diuréticos que puedan inducir anormalidades electrolíticos, a los que padecen síndrome congénito QT o poseen altas dosis acumulativas de quimioterapia con drogas derivadas de las antraciclinas.

Estos agentes suelen ser inefectivos cuando se los usa por vómitos asociados con lipidosis hepática felina o por obstrucción gastrointestinal.

Efectos adversos

El dolasetron parece ser bien tolerado en el número limitado de animales pequeños que lo han recibido. En las personas, su administración se ha asociado con la prolongación de los intervalos electrocardiográficos (PR, QT_c, JT y ensanchamiento del complejo QRS). Otros efectos adversos que han sido documentados en las personas que usan la droga durante un tratamiento quimioterápico incluyen dolor de cabeza y mareo.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las mujeres embarazadas, el dolasetron es designado por la FDA como una droga categoría **B.** (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) Los estudios de teratogenicidad en animales de laboratorio no pudieron demostrar algún efecto teratogénico.

Se desconoce si la droga ingresa en la leche; los fabricantes indican cautela.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay datos muy limitados. Una persona que recibió 13 mg/kg de dolasetron desarrolló hipotensión y mareos graves y fue tratada con vasopresores y líquidos. La presión sanguínea del paciente retornó a valores basales 3 horas después de la dosificación. Se ha sugerido el manejo de la sobredosis con tratamiento de sostén. La dosis intravenosa letal en ratones y ratas fue 160 mg/kg y 140 mg/kg, respectivamente. Esto es igual a 6-12 veces la dosis recomendada en las personas cuando se la compara con el equivalente a superficie corporal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dolasetron, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ATENOLOL. Puede reducir la depuración y aumentar los niveles en sangre del hidrodolasetron.
- CIMETIDINA. Puede reducir la depuración y aumentar los niveles en sangre del hidrodolasetron.
- KETOCONAZOL. Puede reducir la depuración y aumentar los niveles en sangre del dolasetron.
- FENOBARBITAL. Puede reducir los niveles sanguíneos de hidrodolasetrón.
- RIFAMPINA. Puede reducir los niveles sanguíneos del hidrodolasetron.

Consideraciones de laboratorio

No se han observado interacciones de laboratorio relacionadas con el dolasetron.

Posologías

En las personas, la inyección puede ser dada a una velocidad equivalente a 100 mg en 30 segundos, o se puede diluir en 50 ml de una solución IV compatible y administrar en un lapso de hasta 15 minutos.

CANINOS:

- a) Como un antiemético, particularmente en pacientes que están recibiendo quimioterapéuticos: 0,6 mg/kg IV 1 vez por dia (Dowling, 2003a).
- Para las náuseas/vómitos asociados con la quimioterapia: 0,5 mg/kg, 1 vez por día, oral, SC o IV (Bergman, 2002).
- c) Para los vómitos: 0,6-1 mg/kg oral cada 12 horas (Washabau, 2006a).
- d) Para los vómitos: 0,5-1 mg/kg oral o IV, 1 vez por día (Otto, 2005).

FELINOS:

- a) Como antiemético, en particular en los pacientes que están recibiendo quimioterapéuticos: 0,6 mg/kg IV una vez por día (Dowling, 2003a).
- b) Para vómitos: 0,6-1 mg/kg oral cada 12 horas (Washabau, 2006a).
- c) Para vómitos: 0,5-1 mg/kg oral o IV, 1 vez por día (Otto, 2005).

Controles

- Eficacia.
- Ritmo cardíaco en los pacientes de riesgo.

Información al cliente

■ La formulación inyectable de esta droga se administra en forma más apropiada en la clínica/hospital veterinario. Las formulaciones orales necesitarán ser preparadas con menor cantidad de droga; las tabletas de maropitant o de ondansetron pueden ser más prácticas para la dosificación oral de los pequeños animales.

Química/Sinónimos

El mesilato de dolasetron, un antagonista de los receptores 5-H T_3 se presenta como un polvo blanco-blanquecino. Es libremente soluble en agua o propilenglicol y ligeramente soluble en cloruro de sodio al 0.9% o alcohol.

El dolasetron también se conoce como: Anzemet®, Anemet® o Zamanon®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas disponibles en el comercio deben almacenarse a temperatura ambiente (20-25 °C) y protegidas de la luz. La formulación inyectable debe ser guardada a temperatura ambiente (20-25 °C) permitiendo su traslado a 15-30 °C; proteger de la luz.

El dolasetron inyectable es **compatible** con las siguientes soluciones inyectables: cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, cloruro de sodio al 0,45% con dextrosa al 5%, dextrosa al 5% y solución lactada de Ringer, solución lactada de Ringer, y manitol al 10%. Después de la dilución, la formulación inyectable es estable a temperatura ambiente y bajo efectos de luminosidad normal durante 24 horas; 48 horas si permanece refrigerada. El fabricante no recomienda mezclarla con otras drogas inyectables y sugiere lavar la guía de infusión antes y después de la administración del dolasetron.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dolasetron (en tabletas): 50 mg y 100 mg; Anzemet® (Aventis); (Rx).

Dolasetron (inyectable): 20 mg/ml en ampollas monodosis de 0,625 ml; 0,625 ml en Carpuject de 2 ml; frascos monodosis de 5 ml y multidosis de 25 ml; Anzemet® (Aventis); (Rx).

DOMPERIDONA

Motillum®

AGENTE PROCINÉTICO (ANTAGONISTA DOPAMINÉRGICO,)

Consideraciones al recetar

- ▶ Antagonista dopaminérgico (receptores D₂)
- ▶ En caballos se emplea para la intoxicación con festuca; en los pequeños animales se usa como procinético.
- ▶ En la actualidad no hay productos aprobados que sean comercializados en los EE.UU.

Usos/Indicaciones

La domperidona puede ser útil para el tratamiento de la intoxicación con festuca en las yeguas preñadas, o como agente procinético o antiemético en los pequeños animales. Tiene más efecto sobre cuadros relacionados con demora en el vaciado gástrico que para otras alteraciones de hipomotilidad gastrointestinal.

Debido a su efecto sobre la prolactina, la domperidona puede también ser usada como estimulante de la producción de leche en los caballos y pequeños animales.

La domperidona aumenta la ACTH plasmática en caballos con disfunción de la porción intermedia de la pituitaria (enfermedad de Cushing equina) y puede ser útil para ayudar en el diagnóstico de esta alteración.

Farmacología/Acciones

La domperidona es un antagonista de los receptores dopaminérgicos (receptores D2) con acción similar a la metoclopramida. Se ha establecido que la droga no cruza la barrera hematoencefálica y, por ende, no tiene efectos sobre el SNC como los tiene la metoclopramida, aunque sería más apropiado decir que no cruza con facilidad hacia el SNC, ya que algunas personas han manifestado efectos extrapiramidales.

La domperidona antagoniza con la dopamina en el tracto gastrointestinal y en la zona quimiorreceptora gatillo del vómito, causando sus efectos procinético y antiemético. También es un antagonista de los receptores alfa, y beta,-adrenérgicos en el estómago.

La aparente eficacia de la domperidona para el tratamiento de la intoxicación con festuca en las yeguas preñadas se relaciona con el hecho de que tal intoxicación disminuye los niveles de prolactina. La dopamina está involucrada en la reducción de la producción de prolactina y se postula que los alcaloides encontrados en la festuca alta actúan como agentes dopaminomiméticos. La domperidona bloquea ostensiblemente este efecto.

Farmacocinética

La domperidona se absorbe a través del tracto gastrointestinal, pero su biodisponibilidad en los perros es de sólo un 20%, presumiblemente debido a un gran efecto de primer paso. El nivel sérico máximo ocurre a las 2 horas, aproximadamente, después de la administración oral y hay un alto porcentaje de droga (93%) unido a las proteínas séricas. La domperidona es metabolizada, y los metabolitos resultantes se excretan en las heces y la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La domperidona no debe ser usada cuando se presenta o se sospecha una obstrucción gastrointestinal. Debido a que este fármaco es posiblemente un sustrato neurotóxico de la glucoproteína P, debe ser usado con cautela en perros pastores (por ej., Collie), los cuales pueden tener una mutación genética que causa una proteína no funcional. Véase también Interacciones medicamentosas.

Efectos adversos

Debido a que los niveles plasmáticos de prolactina pueden estar aumentados, puede ocurrir galactorrea o ginecomastia. Los productos inyectables (ahora fuera del mercado) han sido asociados con el desarrollo de arritmias en personas con enfermedad cardíaca o hipopotasemia. Rara vez, las personas pueden mostrar somnolencia o reacciones distónicas.

Seguridad en reproducción y lactancia

La domperidona tiene efectos teratogénicos cuando se usa en altas dosis en ratones, ratas y conejos. La liberación de prolactina por efecto de la droga puede afectar la fertilidad tanto en las hembras como en los machos.

Se la ha usado para aumentar la producción de leche en las mujeres. En las ratas, la droga ingresa a la leche en pequeñas cantidades y alrededor de 1/500 de la dosis adulta alcanza a los cachorros.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay un antídoto específico para la sobredosis de domperidona. Usar los procedimientos de descontaminación estándar y tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo domperidona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, etc.). Puede aumentar los niveles de domperidona.
- DROGAS ANTICOLINÉRGICAS. Pueden reducir la eficacia de la domperidona.
- BROMOCRIPTINA/CABERGOLINA. La domperidona puede antagonizar los efectos sobre la prolactina.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina, etc.). Pueden incrementar los niveles de domperidona.
- OPIÁCEOS. Pueden reducir la eficacia de la domperidona.
- MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL DE LIBERA-CIÓN SOSTENIDA O CON COBERTURA ENTÉRICA. La domperidona puede alterar las características absortivas de estas drogas al disminuir el tiempo de tránsito gastrointestinal.

Consideraciones de laboratorio

- La domperidona puede aumentar los niveles séricos de prolactina.
- La domperidona puede aumentar la actividad de la ALT y la AST.

Posologías

CANINOS:

Como agente procinético:

a) 0,05-0,1 mg/kg oral, 1-2 veces por día. Nota: hay escasa ex-

periencia clínica; la dosis sugerida se basa en datos experimentales (Hall y Washabau, 1997).

b) Para el vómito debido a gastritis: 2-5 mg (dosis total) oral, 2-3 veces por día (Bishop, 2005).

FELINOS:

Como agente procinético:

a) 0,05-0,1 mg/kg oral, 1-2 veces por día. Nota: escasa experiencia clínica; las dosis sugeridas se basan en datos experimentales (Hall y Washabau, 1997).

EQUINOS:

Para la intoxicación con festuca:

- a) 1,1 mg/kg oral por día, 30 días antes del parto (Cross y Adams, 2001).
- b) 1,1 mg/kg oral 1 vez por día, comenzando al menos 2 semanas previas a la fecha prevista de parto (Valla, 2003).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

■ Debido a que no hay productos aprobados en los EE.UU. (al momento de escribir esta monografía), los clientes deben comprender la naturaleza experimental de esta droga.

Química/Sinónimos

El maleato de domperidona se presenta como un polvo casi blanco que exhibe polimorfismo. Es muy poco soluble en agua o alcohol.

La domperidona puede también ser conocida como domperidonum y R-33812. Una marca comercial común es *Motilium*®, pero hay muchas marcas comerciales en el mundo.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de domperidona deberían almacenarse a temperatura ambiente y protegidas de la luz y la humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. En algunos países hay una formulación en gel al 1% para equinos. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno en los EE.UU.

En Canadá sólo hay disponibles tabletas de 10 mg; y en Europa, pueden encontrarse tabletas de 10 mg, supositorios y suspensión oral.

DOPAMINA, CLORHIDRATO DE

Intropin®

AGENTE INOTRÓPICO ADRENÉRGICO/ DOPAMINÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Catecolamina que en dosis baja dilata los lechos vasculares renal, mesentérico, coronario y cerebral; en dosis más altas, aumenta la resistencia periférica sistémica y trata la hipotensión.
- ▶ Usar en un ambiente de unidad de terapia intensiva.
- ▶ Contraindicaciones: feocromocitoma, fibrilación ventricular y taquiarritmias no corregidas.
- No es un sustituto de una terapia de reperfusión adecuada.
- Efectos adversos: náuseas/vómitos, latidos ectópicos, taquicardia, hipotensión, hipertensión, disnea, dolor de cabeza y vasoconstricción.
- ▶ Evitar el daño por extravasación.

Usos/Indicaciones

La dopamina sólo debe ser utilizada en ambientes de terapia intensiva, donde se puede proveer un adecuado control. Se usa para corregir los desequilibrios hemodinámicos que se presentan en estado de shock, después de haber realizado una apropiada fluidoterapia de remplazo y como tratamiento adyuvante para la insuficiencia cardíaca aguda. Recientemente se ha observado que el tratamiento de la insuficiencia renal oligúrica con dopamina a dosis baja no es eficaz para mejorar la tasa de filtración glomerular en las personas; en los perros, este uso no está probado.

Farmacología/Acciones

La dopamina es un precursor de la norepinefrina y actúa directa e indirectamente (por liberación de norepinefrina) sobre los receptores alfa y beta₁. También tiene efectos dopaminérgicos.

A dosis IV bajas (0,5-2 μg/kg/minuto), la dopamina actúa predominantemente sobre los receptores dopaminérgicos y dilata los lechos vasculares renal, mesentérico, coronario e intracerebral. A dosis de 2-10 μg/kg/minuto, la dopamina también estimula los receptores beta₁-adrenérgicos. El efecto neto en este rango de dosis es una actividad inotrópica positiva, un aumento de la perfusión de los órganos, un incremento del flujo sanguíneo renal y la producción de orina, pero la tasa de filtración glomerular no mejora en grado apreciable. A estas dosis bajas, la resistencia vascular sistémica permanece sin cambios. A dosis más altas (>10-12 μg/kg/minuto), los efectos dopaminérgicos se invalidan por los efectos alfa. La resistencia vascular periférica está aumentada y la hipotensión puede ser corregida en los casos en los que la resistencia vascular periférica esté disminuida; los flujos sanguíneos renal y periférico se ven, de esta manera, reducidos.

Farmacocinética

La dopamina no se administra por vía oral ya que se metaboliza con rapidez en el tracto gastrointestinal. Después de la administración IV, el inicio de la acción suele suceder en 5minutos y persiste durante menos de 10 minutos, una vez suspendida la infusión.

La dopamina muestra una amplia distribución en el cuerpo, pero no cruza la barrera hematoencefálica en cantidades apreciables. Se desconoce si este fármaco atraviesa la placenta. La vida media plasmática de la dopamina es, aproximadamente, 2 minutos. Es metabolizada en el riñón, el hígado y el plasma por la monoamino oxidasa y la catecol-O metiltransferasa, dando por resultado compuestos inactivos. Hasta el 25% de la dosis se metaboliza a norepinefrina en las terminales nerviosas adrenérgicas. En las personas que están recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa, la duración de la actividad de la droga puede alcanzar 1 hora.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La dopamina está contraindicada en pacientes con feocromocitoma, fibrilación ventricular y taquiarritmias no corregidas. No sustituye a una adecuada fluidoterapia de remplazo. La dopamina debe ser usada con cuidado en los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o patología vascular oclusiva. Disminuir la dosis o suspender la administración, si se presentan signos clínicos que impliquen a la dopamina como causa de reducción de la circulación en las extremidades o el corazón. La administración de la droga debe ser suspendida o la dosis debe ser reducida si se presentan arritmias (contracciones ventriculares prematuras).

Es poco probable que la dopamina en dosis baja beneficie (y hasta puede perjudicar) a los gatos con insuficiencia renal oligúrica.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia incluyen: náuseas y vómitos, latidos ectópicos, taquicardia, palpitación, hipotensión, hipertensión, disnea, dolor de cabeza y vasoconstricción.

El daño por extravasación con la dopamina puede ser muy importante, asociándose con necrosis y desprendimiento de los tejidos adyacentes. Hay que controlar seguido el sitio de infusión IV. Si ocurre extravasación, el sitio (áreas isquémicas) debe ser infiltrado con una solución de pentolamina (5-10 mg) (*Regitine*®) en 10 a 15 ml de solución salina normal. Se debe usar una aguja fina para infiltrar el sitio con múltiples inyecciones.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Se desconoce si la dopamina es excretada en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis accidental se manifiesta por excesiva elevación de la presión sanguínea (véase Efectos adversos). El tratamiento consiste sólo en la suspensión temporaria del fármaco ya que la duración de su actividad es muy breve. Si el paciente no puede ser estabilizado, se sugiere la administración de pentolamina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo dopamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BLOQUEANTES ALFA-ADRENÉRGICOS (por ej., prazosina). Pueden antagonizar las propiedades vasoconstrictoras de la dopamina (dosis alta).
- ANESTÉSICOS GENERALES HALOGENADOS. El uso de halotano o ciclopropano con dopamina puede aumentar la incidencia de arritmias ventriculares.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. Pueden potenciar los efectos cardiovasculares adversos.
- BETA-BLOQUEANTES (por ej., metoprolol, propranolol). Pueden antagonizar los efectos cardíacos de la dopamina.
- DIURÉTICOS. Pueden potenciar los efectos de la dopamina a dosis baja sobre la producción de orina.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA. Estas drogas pueden prolongar y aumentar en grado significativo los efectos de la dopamina.
- DROGAS OXITÓCICAS. Pueden causar grave hipertensión cuando se usan junto con la dopamina.
- FENOTIACINAS. En los animales (no se especifica la especie), los efectos vasodilatadores renales y mesentéricos de la dopamina han sido antagonizados por las fenotiacinas.
- VASOPRESORES/VASOCONSTRICTORES. Usados con la dopamina, pueden causar grave hipertensión.

Consideraciones de laboratorio

La dopamina puede:

- Suprimir la secreción de prolactina sérica por parte de la pituitaria.
- Suprimir la secreción de tirotropina por parte de la pituitaria.
- Suprimir la secreción de hormona del crecimiento por parte de la pituitaria.

Posologias

La dosis de la dopamina se determina según su indicación (para más información dirigirse a la sección Farmacología). Usar una bomba para infusión IV u otro dispositivo para controlar el flujo, a fin de aumentar la precisión en la dosificación:

- a) Para el tratamiento adyuvante en la insuficiencia renal oligúrica (por lo general, sólo para los perros): dosis baja (0,5-3 µg/kg/minuto) con diuréticos (furosemida), para intentar convertir un estado oligúrico en uno no oligúrico (Cowgill y Elliot, 2000).
- b) Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca aguda (perros): infusión IV de 1-10 μg/kg/minuto (la dosis más alta puede aumentar la resistencia vascular periférica y la frecuencia cardíaca). En un comienzo, suele utilizarse una dosis de 2 μg/Kg/minuto y se la ajusta hacia arriba hasta encontrar el efecto deseado (mejoría hemodinámica) (Kittleson, 2006a).
- c) Para el tratamiento de una hipotensión grave/shock: (Nota: la dopamina no sustituye una adecuada fluidoterapia de remplazo de volumen cuando está indicada): 1-3 μg/kg/minuto como infusión IV a ritmo constante; una dosis más alta (3-10 μg/kg/minuto) estará indicada si se desea una mayor acción cardiotónica o soporte de la presión sanguínea (Haskins, 2000).

Controles

- Flujo de micción.
- Frecuencia y ritmo cardíacos.
- Presión sanguínea.
- Sitio IV.

Información al cliente

La dopamina debe ser utilizada sólo en una unidad de terapia intensiva, donde es posible efectuar un adecuado control.

Ouímica/Sinónimos

La dopamina (como clorhidrato) es una catecolamina endógena que es el precursor inmediato de la norepinefrina y se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es libremente soluble en agua y soluble en alcohol. La solución concentrada inyectable tiene un pH de 2,5-5,5 y puede contener un antioxidante (bisulfato sódico). El pH del producto inyectable listo para usar es 3-5.

El clorhidrato de dopamina también se conoce como ASL-279, dopamini hydrochloridum y clorhidrato de 3-hidroxitiramina; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos inyectables con dopamina deben ser protegidos de la luz. Las soluciones que son rosadas, amarillas, marrones o púrpuras indican descomposición de la droga. Las soluciones que son más oscuras que un leve amarillo deben ser descartadas. Las soluciones de dopamina deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C).

Después de diluirla en una solución para uso IV común (no en bicarbonato al 5%), la dopamina será estable durante al menos 24 horas a temperatura ambiente, pero se recomienda diluir la droga justo antes de su uso. La dopamina es estable en soluciones con un pH inferior a 6,4 y es más estable a un pH inferior a 5. Es oxidada a pH alcalino.

Para preparar la solución: agregar el contenido de un frasco a 250 ml, 500 ml o 1000 ml de solución salina normal, dextrosa al 5% en agua o solución lactada de Ringer, o en cualquier otra solución IV compatible. Si se agrega un frasco de 200 mg (5 ml a 40 mg/ml) en un sachet de 1 litro, la solución resultante contendrá una concentración aproximada de 200 µg/ml. Si se usa una guía con microgotero (60 gotas = 1 ml) cada gota contendrá aproximadamente 3,3 µg. En los perros pequeños y los gatos, puede ser necesario usar menos dopamina de forma tal que la concentración final sea inferior; en los animales de gran talla puede ser necesaria una concentración más alta.

La dopamina es compatible con los siguientes líquidos para uso IV: dextrosa al 5% en solución lactada de Ringer, dextrosa al 5% en solución salina al 0,45%, dextrosa al 5% en solución salina normal, dextrosa al 5% en agua, manitol al 20% en agua, solución lactada de Ringer, solución salina normal y lactato de sodio 1/6M. La dopamina es físicamente compatible con las siguientes drogas: aminofilina, tosilato de bretilio, cloruro de calcio, carbenicilina dissódica, cefalotina sódica neutral, succionato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de dobutamina, sulfato de gentamicina (la potencia de la gentamicina es retenida por sólo 6 horas), heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lidocaína, succinato sódico de metilprednisolona, oxacilina sódica, cloruro de potasio, clorhidrato de tetraciclina y clorhidrato de verapamilo.

La dopamina es físicamente incompatible con: anfotericina B, ampicilina sódica, sales de hierro, metronidazol con bicarbonato de sodio, penicilina G potásica y bicarbonato de sodio. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado. Se sugiere consultar con referencias especializadas para obtener más información.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dopamina, clorhidrato de (inyectable): 40 mg/ml, 80 mg/ml y 160 mg/ml en ampollas de 5 ml y en frascos de 5 ml, 10 ml y 20 ml, y jeringas de 5 ml y 10 ml; *Inotropin*® (Faulding); genérico; (Rx).

Dopamina, clorhidrato de, en dextrosa al 5% para infusión: 80 mg/100 ml (0,8 mg/ml), 160 mg/100 ml (1,6 mg/ml), 320 mg/100 ml (3,2 mg/ml) en 250 ml y 500 ml; genérico; (Rx).

DORAMECTINA

Dectomax®

AVERMECTINA ANTIPARASITARIA

Consideraciones al recetar

- Avermectina antiparasiticida inyectable (para bovinos y porcinos) y tópica (sólo para bovinos).
- Posiblemente útil para la demodicosis generalizada en los pequeños animales.
- Los fabricantes advierten sobre su uso en otras especies.
- Las inyecciones IM pueden causar lesiones musculares.
- ▶ Tiempos de retiro previo a faena relativamente largos.
- No aprobada para vacas lecheras (20 meses o mayores).

Usos/Indicaciones

La doramectina inyectable está indicada para el tratamiento y el control de los siguientes endo y ectoparásitos en bovinos: parásitos redondos (formas adultas y algunas larvas de 4º estadio de Ostertagia ostertagia [incluyendo larvas inhibidas], O. lyrata, Haemonchus placei, Trichostrongylus axei, T. colubriformis, T. longispicularis, Cooperia oncophora, C.pectinata, C. punctata, C. surnabada [syn. mcmasteri], Bunostomum phlebotomum, Strongyloides papillosus, Oesophagostomum radiatum, Trichuris spp); parásitos pulmonares (formas adultas y algunas larvas de 4º estadio de Dictyocaulus viviparus); parásitos oculares (adultos de Thelazia spp); larvas (estadios parasitarios de Hypoderma bovis, H. lineatum); piojos (Haematopinus eurysternus, Linognathus vituli, Solenopotes capillatus); y ácaros de la sarna (Psoroptes bovis, Sarcoptes scabiei).

En los porcinos, la formulación inyectable está aprobada para el tratamiento y el control de parásitos redondos gastrointestinales (formas adultas y algunas larvas de 4º estadio de Ascarus suum; adultos y algunas larvas de 4º estadio de Oesophagostomum dentatum; adultos de Oesophagostomum quadrispinolatum; adultos de Strongyloides ransomi y adultos de Hydrostrongylus rubidus); parásitos pulmonares (adultos de Stephanurus dentatuts); ácaros de la sarna (adultos y estadios inmaduros de Sarcoptes scabiei var. suis) y piojos chupadores (adultos y estadios inmaduros de Haematopinus suis).

Los fabricantes mencionan que la doramectina protege al bovino contra la infección o la reinfección con *Ostertagia ostertagi* durante 21 días.

La doramectina tópica (pour-on) está aprobada para su uso en bovinos y tiene un similar espectro de acción contra una variedad de endo y ectoparásitos, incluyendo a piojos mordedores.

La doramectina invectable ha sido usada para tratar una variedad de nematodos y artrópodos, incluyendo la demodicosis generalizada en perros y gatos, y la espirocercosis canina.

Farmacologia/Acciones

El principal modo de acción de las avermectinas, como la doramectina, es afectar la actividad de los canales de cloruro en el sistema nervioso de los nematodos y artrópodos. La doramectina se une a los receptores que aumentan la permeabilidad de la membrana a los cloruros. Esto inhibe la actividad eléctrica de las células nerviosas de los nematodos y las células musculares de los artrópodos, y causa la parálisis y muerte de los parásitos. Las avermectinas también favorecen la liberación del ácido gamma aminobutírico (GABA) en las neuronas presinápticas. El GABA actúa como un neurotransmisor inhibitorio y bloquea la estimulación postsináptica de la neurona adyacente en los nematodos o las fibras musculares en los artrópodos. En general, las avermectinas no son tóxicas para los mamíferos, ya que no tienen canales de cloruro activados por glutamato y estos compuestos no atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica, donde se presentan los receptores GABA mamíferos.

Farmacocinética

Después de la invección SC, la máxima concentración sanguínea en el bovino se alcanza en alrededor de 5 días. La biodisponibilidad en los bovinos es, a los propósitos prácticos, igual con las invecciones IM y SC.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los fabricantes aconsejan no usar en otras especies, ya que se pueden producir graves reacciones adversas, incluyendo la muerte en perros.

Considerar el uso de tratamientos alternativos para la demodicosis en razas caninas susceptibles a la mutación del alelo MDR1 (Collie, Pastor australiano, Sheltie, Whippet de pelo largo), porque pueden tener un alto riesgo de toxicidad.

Efectos adversos

No se han enumerado efectos adversos. Las invecciones IM pueden tener una mayor incidencia de daño tisular en el sitio de inyección durante la faena que las inyecciones SC.

Cuando se usa para la demodicosis canina, los efectos adversos son poco frecuentes pero pueden incluir dilatación pupilar, letargia, ceguera o coma.

Seguridad en reproducción y lactancia

En estudios realizados en animales reproductores (toros y vacas con preñez temprana o avanzada), a una dosis igual a 3 veces la recomendada, no se detectaron efectos sobre el rendimiento reproductivo.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En pruebas a campo, no se observaron signos de toxicidad en bovinos que recibieron una dosis de hasta 25 veces la recomendada. En reproductores (toros y vacas con preñez temprana o avanzada), una dosis equivalente a 3 veces la recomendada no tuvo efectos sobre el rendimiento reproductivo.

Interacciones medicamentosas

Ninguna observada.

Posologías

Para el tratamiento de la demodicosis generalizada:

- a) 600 μg/kg SC 1 vez por semana. Una vez que el raspado cutáneo es negativo, continuar el tratamiento durante 4 semanas más.
- b) Obtener el consentimiento del propietario para el uso no aprobado. Dar 600 μg/kg (0,6 mg/kg) SC 1 vez por semana (Hillier, 2006g).

FELINOS:

Para la demodicosis felina (D. cati, D. gatoi):

a) Obtener el consentimiento del propietario para el uso no aprobado. Dar 600 μg/kg (0,6 mg/kg) SC 1 vez por semana. Los tratamiento alternativos incluyen cal sulfurada en gotas o amitraz. (Hillier, 2006g).

BOVINOS:

- a) Para indicaciones aprobadas (inyectable): 200 µg/kg (1 ml cada 50 kg), SC o IM. Las invecciones deben aplicarse con agujas calibre 16-18. Las inyecciones SC deben ser administradas bajo la piel laxa, por delante o detrás del hombro. Las inyecciones IM deben colocarse en la región muscular del cuello (tabla del cuello). Las pautas de Beef Quality Assurance (Seguro de calidad de carne) recomiendan la administración SC como la preferida (Instrucciones en el prospecto del producto; Dectomax® - Pfizer.)
- b) Para indicaciones aprobadas (pour-on): aplicación tópica a la dosis de 500 µg/kg (1 ml/10 kg). Administrar en forma tópica a lo largo de la línea media dorsal en una estrecha banda entre la cruz y la base de la cola. (Instrucciones en el prospecto del producto; Dectomax® Pour-On -Pfizer.)

PORCINOS:

a) Para indicaciones aprobadas: 300 µg/kg (1 ml cada 35 kg) IM. Las inyecciones se deben aplicar con agujas calibre 16 de 1,5 pulgada para verracos y marranas, y de calibre 18 y 1 pulgada para animales jóvenes. Usar una jeringa de tuberculina y aguja calibre 20 y 1 pulgada en cerditos pequeños. La inyección IM debe ser administrada en la región muscular del cuello. Veáse el prospecto para el programa terapéutico recomendado para verracos, marranas, animales en engorde y en destete, en rápido crecimiento y de terminación. (Instrucciones en el prospecto del producto; Dectomax® -Pfizer.)

Controles

■ Eficacia.

Información al cliente

- Leer y seguir las instrucciones del prospecto con cuidado.
- Los bovinos no deben ser faenados para consumo humano dentro de los 35 días de haber realizado el tratamiento.
- No usar en vacas lecheras de 20 meses de edad o más.
- No se ha establecido un período de retiro para este producto en terneros previo a la maduración de la rumia.
- No se debe usar en terneros que van a ser procesados para alimento.
- Los cerdos no deben ser faenados para consumo humano dentro de los 24 días de haber realizado el tratamiento.

Ouímica/Sinónimos

La doramectina es una avermectina antiparasitaria aislada por fermentación a partir de Streptomyces avermitilis.

También se conoce como UK-67994 o Dectomax®.

Almacenamiento/Estabilidad

La solución inyectable disponible en el mercado es una solución estéril incolora a amarillo pálido. Debe ser almacenada a una temperatura inferior a los 30 °C (86 °F). La solución pour-on para uso tópico debe guardarse a una temperatura inferior a 30 °C y debe ser protegida de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Doramectina (solución inyectable): 10 mg/ml en frascos multidosis de 100, 250 y 500 ml; *Dectomax*® (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos y porcinos. Cuando se utilizan las dosis aprobadas: tiempo de retiro prefaena en bovinos = 45 días, en cerdos = 24 días. No usar en vacas lecheras de 20 meses de edad o más, o en terneros que serán usados para consumo. No se ha establecido el tiempo de retiro en terneros previo a la maduración de la rumia.

Doramectina (solución pour-on): 5 mg/ml en frascos multidosis de 250 ml, 1 L, 2,5 L y 5 L; *Dectomax® Pour-on* (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos. Tiempo de retiro prefaena = 45 días. No usar en vacas lecheras de 20 meses de edad o más. No se ha establecido el tiempo de retiro para terneros previo a la maduración de la rumia. No emplear en terneros destinados a consumo.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

DOXAPRAM, CLORHIDRATO DE

Dopram-V®

ESTIMULANTE RESPIRATORIO Y DEL SNC

Consideraciones al recetar

- ▶ Estimulante del SNC usado, por lo general, como estimulante de la respiración en los recién nacidos o después de una anestesia; también se emplea para evaluar la función laríngea en los pequeños animales.
- No es un sustituto de un soporte ventilatorio artificial (mecánico) agresivo, cuando éste es requerido.
- ▶ Posibles contraindicaciones: quienes están recibiendo ventilación mecánica, hipersensibilidad, desórdenes convulsivantes, trauma encefálico/accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión grave, insuficiencia respiratoria secundaria a desórdenes neuromusculares, obstrucción de las vías aéreas, embolia pulmonar, neumotórax, asma agudo, disnea o siempre que la hipoxia no esté asociada con hipercapnia.
- Precaución: antecedentes de asma, arritmias o taquicardia; usar con extremo cuidado en pacientes con edema cerebral o aumento de la presión sobre el líquido cefalorraquídeo, feocromocitoma o hipertiroidismo.
- Evitar la extravasación IV o el empleo de un solo sitio de inyección por un período prolongado.
- ▶ Efectos adversos: hipertensión, arritmias, convulsiones e hiperventilación que conduce a alcalosis respiratoria.

Usos/Indicaciones

Los fabricantes de *Doxapram®-V* enumeran las siguientes indicaciones. Para perros, gatos y caballos: estimular la ventilación durante y después de una anestesia general y/o acelerar el despertar y la presentación de reflejos después de una anestesia. Para perros y gatos neonatos: estimular la ventilación después de una distocia o cesárea.

El doxapram ha sido utilizado para el tratar la depresión del SNC en los animales destinados a consumo (no aprobado) y se ha sugerido como tratamiento de la depresión respiratoria causada por las reacciones a los medios de contraste radiopacos o por sobredosis de barbitúricos en los pequeños animales (véase Contraindicaciones/Precauciones).

El uso de doxapram para iniciar y estimular la ventilación en los recién nacidos es algo controvertido ya que la droga ha mostrado, en animales de experimentación, aumentar la demanda de oxígeno en el miocardio y reducir el flujo sanguíneo cerebral.

Es un fármaco útil para compensar la supresión provocada por los anestésicos generales cuando se está evaluando la función laríngea.

Farmacología/Acciones

El doxapram es un estimulante general del SNC, al cual afecta en todos sus niveles. La estimulación de la ventilación es resultado de la estimulación directa de los centros respiratorios bulbares y, posiblemente, de la activación refleja de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos. El aumento transitorio de la frecuencia y el volumen ventilatorio no suele estar acompañado por un incremento de la oxigenación arterial. Esto se debe a que el doxapram aumenta, la mayoría de las veces, el trabajo asociado con los movimientos ventilatorios, con el resultante incremento del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono.

Farmacocinética

Son pocos los datos farmacocinéticos publicados para los animales domésticos. El inicio del efecto en las personas y los animales después de la administración IV suele ocurrir dentro de un período de 2 minutos. La droga se distribuye bien en los tejidos. En los perros, el doxapram se metaboliza rápidamente y se excreta, en su mayor parte, como metabolitos en la orina dentro de las 24-48 horas posadministración. Pequeñas cantidades de metabolitos pueden excretarse hasta 120 horas después de haber administrado la droga.

Conraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El doxapram no debe ser usado como un sustito del soporte ventilatorio artificial (mecánico) agresivo en los casos de grave depresión respiratoria.

Las contraindicaciones mencionadas en la bibliografía humana incluyen: desórdenes convulsivantes, trauma cefálico, insuficiencia cardíaca descompensada, grave hipertensión, accidentes cardiovasculares, fallas respiratorias secundarias a desórdenes neuromusculares, obstrucción de las vías aéreas, embolia pulmonar, neumotórax, asma aguda, disnea o siempre que la hipoxia no esté asociada con hipercapnia. El doxapram debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de asma, arritmias o taquicardia. Debe ser usado con extremo cuidado en pacientes con edema cerebral o aumento de la presión sobre el líquido cefalorraquídeo, feocromocitoma o hipertiroidismo. Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la droga o asistidos por ventilación mecánica no deben recibir doxapram. Las contraindicaciones/precauciones recién descritas no están incluidas en el prospecto del producto veterinario provisto por los fabricantes.

Evitar el uso de un solo sitio de inyección durante un período prolongado o la extravasación cuando se administra por vía IV. Sin embargo, la inyección SC ha sido recomendada para su empleo en pacientes caninos y felinos neonatos.

Las dosis IV repetidas en neonatos deben ser realizadas con cautela ya que el producto contiene alcohol bencílico.

Efectos adversos

Hipertensión, arritmias, convulsiones e hiperventilación que conduce a alcalosis respiratoria son los efectos que han sido informados. Éstos parecen ser más probables con la aplicación de dosis repetidas o elevadas. En las personas se ha informado un estrecho margen de seguridad.

En animales de experimentación, el doxapram se ha asociado a un incremento de las demandas de oxígeno en el miocardio y reducción del flujo sanguíneo cerebral.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad del doxapram no ha sido establecida en los animales preñados. Se deben evaluar los posibles riesgos vs los beneficios antes de usar este producto. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} informada para la administración IV en perros y gatos neonatos es, aproximadamente, 75 mg/kg. Los signos clínicos de sobredosis incluyen: alcalosis respiratoria, hipertensión, hiperactividad de los músculos esqueléticos, taquicardia y excitación generalizada del SNC, incluyendo convulsiones. El tratamiento es de sostén. Para disminuir la hiperactividad del SNC se pueden administrar por vía IV drogas tales como barbitúricos de acción ultracorta. Puede ser necesaria la administración de oxígeno.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo doxapram, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS GENERALES. El doxapram puede aumentar la liberación de epinefrina; por lo tanto, su uso debe ser demorado aproximadamente 10 minutos después de suspender la administración de los anestésicos que se sabe sensibilizan el miocardio a las catecolaminas (por ej., halotano, enfluorano).
- RELAJANTES MUSCULARES. El doxapram puede enmascarar los efectos de los relajantes musculares.
- SIMPATICOMIMÉTICOS. Pueden ocurrir efectos presores aditivos con el uso concurrente de simpaticomiméticos.

Posologías

CANINOS:

a) 1,1 mg/kg (para la anestesia inhalatoria) o 5,5-11 mg/kg (para la anestesia con barbitúricos) por vía IV; ajustar la dosis según la profundidad anestésica, y el volumen y la frecuencia ventilatorios. La dosis puede ser repetida en 15-20 minutos, si es necesario. Para iniciar o estimular la ventilación en neonatos después de una cesárea o distocia: se puede administrar por vía SC, sublingual o a través de la vena umbilical, en una dosis de 1-5 gotas (1-5 mg), dependiendo del tamaño del neonato y del grado de crisis respiratoria. (Prospecto del producto; *Dopram®-V*, Fort Dodge.)

b) Para evaluar la función laríngea: 2,2 mg/kg IV para estimular la ventilación y aumentar el movimiento laríngeo intrínseco. El inicio del efecto ocurre en 15-30 segundos y persiste durante aproximadamente unos 2 minutos. La profundidad anestésica puede disminuir sustancialmente. Preparar una intubación inmediata si se produce una obstrucción de las vías aéreas o parálisis laríngea (McKiernan, 2007).

FELINOS:

a) 1,1 mg/kg (para la anestesia inhalatoria) a 5,5-11 mg/kg (para la anestesia por barbitúricos), por vía IV. Ajustar la dosis según la profundidad anestésica, y el volumen y la frecuencia ventilatorios. La dosis puede ser repetida en 15-20 minutos, si es necesario.

Para iniciar o estimular la ventilación en neonatos después de una cesárea o distocia: se puede administrar por vía SC, sublingual o a través de la vena umbilical, en una dosis de 1-2 gotas (1-2 mg), dependiendo del grado de crisis respiratoria. (Prospecto del producto; *Dopram®-V*, Fort Dodge.)

b) Gatos: 5-10 mg/kg IV (Boothe, 1990).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Para la depresión respiratoria:

- a) Conejos: 2-5 mg/kg SC o IV cada 15 minutos.
- b) Roedores: 2-5 mg/kg SC cada 15 minutos (Huerkamp, 1995).
- c) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres: 5-10 mg/kg IV; cobayos: 5 mg/kg IV; chinchillas: 2-5 mg/kg IV (Adamcak y Otten, 2000).

AVES:

 a) Para la depresión respiratoria: 5-10 mg/kg IM o IV (Harris, 2003).

REPTILES:

a) Para estimular la ventilación después de una anestesia general: 5 mg/kg IV (Wilson, 202b).

■ BOVINOSY PORCINOS:

- a) Para la apnea primaria en los terneros recién nacidos: 2 mg/kg IV (Constable, 2006).
- b) 5-10 mg/kg IV (Howard, 1986).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS)

- a) 0,44 mg/kg (para la anestesia con halotano, metoxifluorano) o 0,55 mg/kg (para la anestesia con hidrato de cloral, con sulfato de magnesio o sin él), por vía IV. Ajustar la dosis según profundidad anestésica, y volumen y frecuencia ventilatorios. La dosis puede repetirse en 15-20 minutos, si es necesario. (Prospecto del producto; *Dopram®-V*, Fort Dodge.)
- b) 0,5-1 mg/kg IV a intervalos de 5 minutos (no exceder los 2 mg/kg en los potrillos); para resucitación en los potrillos: 0,02-0,05 mg/kg/minuto IV (Robinson, 1987). Nota: rara vez recomendado hoy en día.

Controles

- Frecuencia respiratoria.
- Frecuencia y ritmo cardíacos.

- Gases en sangre, si está disponible y está indicado.
- Niveles de excitación del SNC; reflejos.
- Presión sanguínea, si está indicada.

Información al cliente

■ Este agente debe ser usado en un paciente internado y bajo supervisión profesional directa.

Ouimica/Sinónimos

El clorhidrato de doxapram es un polvo cristalino blanco a blanquecino e inodoro que es estable a la luz y el aire. Es soluble en agua, poco soluble en alcohol y casi insoluble en éter. Los productos inyectables tienen un pH de 3,5-5. En las formulaciones inyectables disponibles en el comercio, se agrega alcohol bencílico o clorobutanol como conservante.

El clorhidrato de doxapram puede también ser conocido como: AHR-619, doxaprami hydrochloridum, *Docatone*®, *Doxapril*® o *Respiram*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar a temperatura ambiente y evitar el congelamiento de la solución. No mezclar con las soluciones alcalinas (por ej., tiopental, aminofilina, bicarbonato de sodio). El doxapram es físicamente compatible con dextrosa al 5% en agua o solución salina normal.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Doxapram, clorhidrato de (inyectable): 20 mg/ml en frasco multidosis de 20 ml; Dopram ®-V (Fort Dodge); *Respiram*® (MVT); (Rx). Aprobado para su uso en perros, gatos y caballos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Doxapram, clorhidrato de (inyectable): 20 mg/ml en frascos multidosis de 20 ml; *Dopram*® (Baxter Healthcare Corp); genérico; (Bedford); (Rx).

DOXEPINA, CLORHIDRATO DE

Sinequan®

ANTIDEPRESIVO TRICÍCLICO/ANTIHISTAMÍNICO

Consideraciones al recetar

- Antidepresivo tricíclico usado principalmente en los pequeños animales para el tratamiento adyuvante de la dermatosis psicogénica, en particular aquellas en las que hay un componente de ansiedad; también tiene propiedades antihistamínicas H₁.
- ▶ Contraindicaciones: sensibilidad previa a los tricíclicos; uso concomitante con inhibidores de la MAO (¿selegilina?); probablemente contraindicada en perros con retención urinaria o glaucoma.
- ▶ Efectos adversos más probables: hiperexcitabilidad, malestar gastrointestinal o letargia; es posible observar arritmias ventriculares después de una sobredosis.

Usos/Indicaciones

El principal uso de la doxepina en medicina veterinaria es el tratamiento adyuvante de la dermatosis psicogénica, en particular en aquellas en las que hay un componente de ansiedad. Su eficacia como antihistamínico para la dermatosis atópica es cuestionable.

Farmacología/Acciones

La doxepina es un agente tricíclico que tiene actividad antihistamínica, anticolinérgica y bloqueante alfa₁-adrenérgico. En el SNC, la doxepina inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina (5-HT) por parte de la mebrana neuronal presináptica, aumentando de esta forma sus concentraciones sinápticas. Se considera que es un inhibidor moderado de la norepinefrina y un débil inhibidor de la serotonina.

Farmacocinética.

Parece absorberse bien después de la administración oral. La droga es extensamente metabolizada en el hígado.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Estos agentes están contraindicados si se observó sensibilidad previa a cualquier otro agente tricíclico. El uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa está en general contraindicado. Es probable que la doxepina esté contraindicada en perros con retención urinaria o glaucoma.

Efectos adversos

Aunque, a diferencia de otros tricíclicos es poco probable que la doxepina produzca efectos adversos cardíacos, puede causar arritmias ventriculares, en particular después de una sobredosis. En los perros, también puede provocar hiperexcitabilidad, malestar gastrointestinal o letargia. Sin embargo, los posibles efectos adversos pueden abarcar toda la gama de aparatos y sistemas. Veánse referencias de medicina humana para obtener información adicional.

Seguridad en reproducción y lactancia

Estudios en roedores no han podido demostrar efectos teratogénicos, pero la seguridad de su uso durante la preñez no ha sido establecida. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La doxepina y su metabolito activo (N-demetilado) se distribuyen en la leche. En un infante humano se ha registrado sedación y depresión respiratoria. Se debe tener cuidado cuando se usa en pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis con agentes tricíclicos puede poner en peligro la vida del paciente (arritmias, colapso cardiorrespiratorio). Debido a que la toxicidad y los tratamientos son complicados y controvertidos se recomienda contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener más información, en cualquier posible situación de sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo doxepina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ AGENTES ANTICOLINÉRGICOS. Debido a los efectos aditivos, se deben usar con cuidado junto con la doxepina.

- CIMETIDINA. Puede inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos y aumentar el riesgo de toxicidad.
- **DEPRESORES DEL SNC.** Debido a los efectos aditivos, se deben usar con cuidado junto con la doxepina.
- MEPERIDINA, PENTAZOCINA, DEXTROMETORFAN. Aumento de los riesgos de síndrome serotoninérgico.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo amitraz y, posiblemente, selegilina). El uso concomitante (dentro de los 14 días) de tricíclicos e inhibidores de la monoamino oxidasa suele estar contraindicado (síndrome serotoninérgico).
- INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (por ej., fluoxetina, paroxetina, sertralina). Aumentan los riesgos de síndrome serotoninérgico.
- AGENTES SIMPATICOMIMÉTICOS. El uso de éstos en combinación con agentes tricíclicos puede aumentar el riesgo de efectos cardíacos (arritmias, hipertensión, hiperpirexia).

Consideraciones de laboratorio

- Agentes tricíclicos pueden ensachar los complejos QRS, prolongar el intervalo PR e invertir o aplanar la onda T en los controles electrocardiográficos.
- Tricíclicos puede alterar (aumentar o disminuir) la glucemia.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la dermatosis psicogénica:

- a) 3-5 mg/kg oral cada 12 horas; la dosis máxima es 150 mg (por perro) cada 12 horas (Shanley y Overall, 1992).
- b) 3-5 mg/kg oral cada 8-12 horas. Comenzar con 3 mg/kg oral cada 12 horas, durante 2 semanas, y luego aumentar 1 mg/kg oral cada 12 horas durante 2 semanas, hasta alcanzar la dosis máxima, según sea necesario; si no hay respuesta clínica después de al menos 3-4 semanas de tratamiento, disminuir la dosis 1 mg/kg oral cada 12 horas, durante 2 semanas, hasta alcanzar la dosis inicial (Virga, 2003; Virga 2005b).

Para efectos antihistamínicos en el tratamiento de la atopia:

- a) 2,2 mg/kg oral 3 veces por día (White, 2007).
- b) 3-5 mg/kg 2 veces por día; se usa especialmente si los perros tienen asiedad u otra alteración de la conducta (Peikes, 2003).
- c) 0,5-2 mg/kg oral cada 12 horas; puede resultar mejor en perros nerviosos o muy sensitivos (Hillier, 2006e).
- d) 1-2 mg/kg oral cada 12 horas (Thomas, 2005a).

FELINOS:

Para el tratamiento de la dermatosis psicogénica:

- a) 0,5-1 mg/kg oral cada 12-24 horas. Hasta 25-50 mg totales por gato. Dejar transcurrir 3-4 semanas para la evaluación inicial (Virga, 2003; Virga, 2005b).
- b) Para el acicalamiento excesivo: 0,5-1 mg/kg oral cada 12 horas (Siebert, 2003a).

AVES:

Para el tratamiento de la ansiedad, del prurito causado por la caída de plumas en psitácidos:

- a) 1-2 mg/kg oral cada 12 horas (Siebert, 2003b).
- b) 0,5-1 mg/kg oral 2 veces por día (Rich, 2005).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Informar al cliente que se pueden necesitar varias semanas antes de poder observar la eficacia y que debe continuar con la dosificación tal como fue prescrita.
- Todos los tricíclicos deben ser vendidos en envases resistentes a los niños y deben mantenerse fuera del alcance de éstos y las mascotas.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de doxepina, un antidepresivo tricíclico derivado de la dibenzoxacepina, se presenta como un polvo blanco libremente soluble en alcohol.

La doxepina también se conoce como doxepini hydrochloridum, NSC-108160, P-3693A, Adapin®, Anten®, Aponal®, Deptran®, Desidoxepin®, Doneurin®, Doxal®, Doxepia®, Gilex®, Mareen®, Quitaxon®, Sinequan®, Triadapin®, Xepin® y Zonalon®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar este tipo de productos protegidos de la acción directa de la luz solar en envases herméticos, resistentes al paso de la luz y a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Doxepina (cápsulas): 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg y 150 mg; *Sinequan*® (Roerig); genérico; (Rx).

Doxepina (concentrado oral): 10 mg/ml en 118ml; Sinequan® (Roerig); genérico; (Rx).

DOXICICLINA CÁLCICA DOXICICLINA, HICLATO DE DOXICICLINA, MONOHIDRATO DE

Vibramycin®

ANTIBIÓTICO DEL GRUPO DE LAS TETRACICLINAS

Consideraciones al recetar

- Antibiótico del grupo de las tetraciclinas para uso oral o parenteral.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad.
- Las anormalidades en huesos y dientes son efectos menos probables que con otras tetraciclinas, pero se la debe usar con cuidado en animales preñados y jóvenes.
- Puede ser empleada en pacientes con insuficiencia renal.
- No se debe usar por vía IV en caballos; no administrar IM o SC en ninguna especie.
- Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Aunque no hay productos con doxiciclina aprobados para uso veterinario, sus parámetros farmacocinéticos favorables (vida media más prolongada, mayor penetración en el SNC) en comparación con el clorhidrato de tetraciclina o el clorhidrato de oxitetraciclina, la hacen una elección razonable para su uso en los pequeños animales cuando está indicada una tetraciclina, y en particular cuando se trata de un paciente azotémico.

En las aves, algunos veterinarios creen que la doxiciclina es la droga de elección para el tratamiento oral de la psitacosis, sobre todo cuando se están tratando sólo a unas pocas aves.

Farmacología/Acciones

En general, las tetraciclinas actúan como antibióticos bacteriostáticos e inhiben la síntesis proteica por medio de la unión reversible a las subunidades ribosómicas 30S de los microorganismos susceptibles, lo cual impide la unión de esos ribosomas con el aminoacil ARN-transferencia. También se cree que las tetraciclinas se unen en forma reversible a los ribosomas 50S y, además, alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática en los microorganismos susceptibles. En concentraciones altas, las tetraciclinas también pueden inhibir la síntesis de proteínas por parte de las células mamíferas.

Como clase, las tetraciclinas tienen actividad contra la mayoría de los micoplasmas, espiroquetas (incluyendo los microorganismos de la enfermedad de Lyme), Chlamydia y Rickettsia. Contra las bacterias grampositivas, las tetraciclinas tenen actividad contra algunas cepas de estafilococos y estreptococos, pero la resistencia de estos microorganismos está en aumento. Las bacterias grampositivas que suelen estar cubiertas por las tetraciclinas incuyen Actinomyces spp, Bacillus anthracis, Clostridium perfringens y tetani, Listeria monocytogenes y Nocardia. Entre las bacterias gramnegativas las tetraciclinas muestran acción in vitro e in vivo contra Bordetella spp, Brucella, Bartonella, Haemophilus spp, Pasteurella multocida, Shigella y Yersinia pestis. Muchas o la mayoría de las cepas de E. coli, Klebsiella, Bacteroides, Enterobacter, Proteus y Pseudomonas aeruginosa son resistentes a las tetraciclinas.

Por lo general, la doxiciclina tiene una actividad muy similar a la de las otras tetraciclinas contra los microorganismos susceptibles, pero algunas cepas de bacterias pueden ser más susceptibles a la doxiciclina o la minociclina y se pueden requerir más pruebas in vitro.

Farmacocinética

La doxicilina se absorbe bien después de la administración oral. La biodisponibilidad es 90-100% en las personas. No se encontraron datos sobre biodisponibilidad en especies veterinarias, pero se piensa que la droga se absorbe con facilidad en los animales monogástricos. A diferencia del clorhidrato de tetraciclina o la oxitetraciclina, la absorción de la doxiciclina puede ser sólo reducida en un 20% por la presencia de alimento o productos lácteos en el intestino. Se considera que esto no tiene importancia clínica.

Las tetraciclinas, como clase, se distribuyen ampliamente hacia el corazón, los riñones, los pulmones, los músculos, el líquido pleural, las secreciones bronquiales, esputo, bilis, saliva, líquidos sinovial y ascítico, y humores vítreo y acuoso. La doxiciclina es más liposoluble y penetra los tejidos corporales y los líquidos mejor que el clorhidrato de tetraciclina y la oxitetraciclina, incluyendo el líquido cefalorraquídeo, la próstata y el globo ocular. A pesar de que los niveles en el líquido cefalorraquídeo suelen ser insuficientes para tratar la mayoría de las infecciones bacterianas, la doxiciclina ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de los efectos sobre el SNC asociados con la enfermedad de Lyme en las personas. El volumen de distribución en estado estable en perros es,

aproximadamente, 1,5 L/kg. La doxiciclina se une a las proteínas plasmáticas en cantidades variables, dependiendo de las especies. En las personas, el porcentaje de unión aproximado es 25-93%, en los perros es 75-86% y alrededor del 93% en bovinos y porcinos. La unión a proteínas plasmáticas en los gatos es superior a la que muestran los perros.

La eliminación de la doxiciclina del cuerpo es relativamente única. La droga se excreta principalmente por heces, por vías no biliares, en una forma inactiva. Se piensa que la droga es parcialmente inactivada en el intestino por medio de la quelación y luego se excreta hacia la luz intestinal. En los perros, alrededor del 75% de una dosis se maneja de esta forma; sólo el 25% de una dosis se elimina por excreción renal, y apenas el 5% por excreción biliar. La vida media sérica de la doxiciclina en perros es, aproximadamente, de 10-12 horas y la depuración es 1,7 ml/kg/minuto. En los terneros, los valores farmacocinéticos son similares. Esta droga no se acumula en los pacientes con disfunción renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La doxiciclina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga. Debido a que las tetraciclinas pueden retardar el desarrollo del esqueleto fetal y colorear (teñir) los dientes deciduos, sólo deben emplearse en la última mitad de la gestación, cuando los beneficios superan a los riesgos fetales. Se considera que la doxiciclina tiene menos probabilidades de causar estas anormalidades que otras tetraciclinas más hidrosolubles (por ej., tetraciclina, oxitetraciclina). A diferencia de la oxitetraciclina o la tetraciclina, la doxiciclina puede ser usada en pacientes con insuficiencia renal.

Hasta que nuevos estudios documenten la seguridad de la administración IV de la doxiciclina en caballos, la vía parenteral se debe considerar contraindicada en dicha especie.

Efectos adversos

Los efectos colaterales informados con mayor frecuencia en relación con la administración oral de doxiciclina en perros y gatos son náuseas y vómitos. Para aliviar estos efectos, la droga se puede administrar con alimento, sin producir una reducción clínicamente significativa de su absorción.

La administración oral de doxiciclina ha sido implicada como causa de estenosis esofágica en gatos. Si se usan tabletas para administración oral, asegurarse que después de "tomar la pastilla" el animal ingiera al menos 6 ml de agua. No administrar la pastilla en seco.

El tratamiento con tetraciclinas (en especial el que se hace a largo plazo) puede producir el sobredesarrollo de bacterias u hongos no susceptibles (superinfección).

En las personas, la doxiciclina (u otras tetraciclinas) se ha asociado con reacciones de fotosensibilidad y, rara vez, hepatotoxicidad y discrasias sanguíneas.

La inyección IV aun de dosis relativamente bajas de doxiciclina ha sido vinculada con el desarrollo de arritmias cardíacas, colapso y muerte en caballos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría **D** para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos). En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la doxiciclina se clasifica dentro del grupo **D**. (Contraindicada. Estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

Las tetraciclinas se excretan en la leche. La relación leche:plasma varía enre 0,25 y 1,5. Evitar la lactancia si la madre está recibiendo doxiciclina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Con la excepción de la administración IV en caballos (véase Efectos adversos), la doxiciclina parece ser bastante segura en la mayoría de las situaciones de sobredosis leve. La sobredosis oral se asocia con mayor frecuencia con alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia y/o diarrea). Aunque la doxiciclina es menos vulnerable a la quelación con cationes que otras tetraciclinas, los antiácidos con cationes di o trivalentes, dados por vía oral, pueden unirse a parte de la droga y reducir el malestar gastrointestinal. Si el paciente desarrolla grave emesis o diarrea, hay que controlar el equilibrio hidroelectrolítico y hacer el remplazo necesario, si está indicado.

La inyección IV rápida de doxiciclina ha inducido un colapso transitorio y arritmias cardíacas en varias especies, presumiblemente debido a la quelación con iones de calcio intravasculares. Si se administra una sobredosis de manera inadvertida, estos efectos pueden ser más pronunciados.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo doxiciclina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS ORALES. Cuando se administran por vía oral, las tetraciclinas pueden quelar los cationes di o trivalentes, lo que puede disminuir la absorción de las primeras o de la droga que contenga tales cationes. Los antiácidos orales, los catárticos salinos u otros productos gastrointestinales que contengan cationes de aluminio, calcio, magnesio, cinc o bismuto son los productos asociados con mayor frecuencia con esta interacción. La doxiciclina tiene una afinidad relativamente baja para los iones de calcio, pero se recomienda que todas las tetraciclinas orales se administren 1-2 horas antes o después del producto que contiene los cationes.
- SUBSALICILATO DE BISMUTO, CAOLÍN PECTINA. Pueden reducir la absorción.
- HIERRO POR VÍA ORAL. Los productos con hierro administrados por vía oral se asocian con disminución de la absorción de las tetraciclinas; las sales de hierro deben administrarse, preferiblemente, 3 horas antes o 2 horas después de la dosis de tetraciclinas.
- PENICILINAS. Las drogas bacteriostáticas, como las tetraciclinas, pueden interferir con la actividad bactericida de las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos. Sin embargo, hay cierta controversia en consideración a la importancia clínica real de esta interacción.
- FENOBARBITAL. Puede disminuir la vida media de la doxiciclina y reducir los niveles.
- WARFARINA. Las tetraciclinas pueden disminuir la actividad de la protrombina plasmática y los pacientes bajo tratamiento anticoagulante (por ej., warfarina) pueden necesitar ajuste de la dosis.

Consideraciones de laboratorio

■ Las tetraciclinas (no la minociclina) pueden causar falsas elevaciones de las catecolaminas urinarias cuando se usan métodos fluorométricos de determinación.

■ Las tetraciclinas pueden causar falsos positivos en la determinación de glucosa en orina si se usa el método del sulfato cúprico (reactivo de Benedict, Clinitest®), pero esto puede ser el resultado del ácido ascórbico que se encuentra en algunas formulaciones parenterales de tetraciclinas. También se ha descrito que las tetraciclinas pueden causar falsos negativos en la determinación de la glucosa urinaria cuando se usa el método de la glucosa oxidasa (Clinistix®, Test-Tape®).

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Uso general para infecciones: 3-5 mg/kg oral cada 12 horas durante 7-14 días.
 - Para infecciones en tejidos blandos y en el tracto urinario: 4,4-11 mg/kg oral o IV, cada 12 horas durante 7 a 14 días. Para la infección aguda por E. canis: 5 mg/kg oral cada 12 horas o 10 mg/kg oral cada 24 horas durante 14-16 días.
 - Para la infección crónica por E. canis: 10 mg/kg oral cada 24 horas durante 30-42 días (Greene, Hartmann y col.,
- b) Para la ehrlichiosis (anaplasmosis) canina: 5-10 mg/kg oral cada 12 horas durante 7-10 días (Greig, 2000).
- c) Para la enfermedad de Lyme: 10 mg/kg oral cada 24 horas durante 21-28 días (Appel y Jacobson, 1995).
- d) Para la intoxicación por salmón: 10 mg/kg IV 2 veces al día durante un mínimo de 7 días (Rikihisa y Zimmerman, 1995).
- e) Para el estadio de portador renal de leptospirosis: 5-10 mg/kg, oral, 2 veces por día, durante 14 días, después del tratamiento con penicilina G (a una dosis de 25.000-40.000 UI/kg IV o IM cada 12-24 horas durante 14 días) (Ross y Rentko, 2000).
- f) Para Toxoplasma gondii: 5-10 mg/kg oral cada 12 horas durante 4 semanas (Lappin, 2000).
- g) Para la fiebre maculosa de las montañas Rocosas (Rickettsia rickettsii): 5 mg/kg oral cada 12 horas (Breitschwerdt, 2000).

Por su efecto antiartrítico:

a) 3-4 mg/kg oral por día, durante 7-10 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

FFI INOS

No realizar la "administración oral seca" de las pildoras; suministrar al menos 6 ml de agua después de la pastilla o usar una pasta húmeda ("triple fish" o similar).

Para infecciones susceptibles:

- a) 5 mg/kg oral o IV cada 12 horas; administrar junto con alimento si se presentan alteraciones gastrointestinales; evitar su uso en animales jóvenes o reducir la dosis en aquellos con grave enfermedad hepática (Vaden y Papich, 1995).
- b) Para la hemoplasmosis o la bartonelosis clínicas: 10 mg/kg oral cada 12-24 horas (Lappin, 2006a).
- c) Para la ehrlichiosis felina: 5 mg/kg, 2 veces por día (Kordick, Lappin y col., 1995).
- d) Para Toxoplasma gondii: 5-10 mg/kg oral cada 12 horas durante 4 semanas (Lappin, 2000).
- e) Para la micoplasmosis hemotrópica: 5-10 mg/kg oral 1 vez por día, durante 14 días; redondear la dosis hacia el valor más cercano al de una tableta entera o una cápsula.

Para bartonelosis: 50 mg (dosis totales) oral cada 12 horas durante 14 a 28 días.

Para infecciones sistémicas y bacteriemia: 5-11 mg/kg oral o IV cada 12 horas, tanto tiempo como sea necesario.

Para la ehrlichiosis o la anaplasmosis: 5-10 mg/kg oral cada 12 horas durante 21 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

EQUINOS:

Advertencia: la administración IV de doxiciclina en caballos se ha asociado con la muerte del animal. Hasta que se realicen más investigaciones que demuestren la seguridad de esta droga, no se puede recomendar su uso parenteral en esta especie.

 a) Para la enfermedad de Lyme: 10 mg/kg oral, 1-2 veces por día, durante un lapso de hasta 30 días (Divers, 1999).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Ratones, ratas (para la neumonía micoplásmica): 5 mg/kg oral 2 veces por día, con enrofloxacina (a 10 mg/kg oral 2 veces por día) (Burke, 1999).
- b) Chinchillas, gerbos, cobayos, hámsteres, ratones, ratas: 2,5-5 mg/kg oral cada 12 horas. No usar en animales jóvenes o preñados (Adamcak y Otten, 2000).

M AVES:

Para la psitacosis (clamidiosis):

- a) Las formas de tratamiento incluyen inyecciones IM, vía oral con suspensión, pasta medicada (aproximadamente 1000 mg por cada kg de alimento) y formas hidrosolubles.
 - IM: 75-100 mg/kg cada 5-7 días durante las primeras 4 semanas y luego cada 5 días hasta cumplir con 45 días de tratamiento.
 - Oral: 40-50 mg/kg oral 1 vez por día para cactúas, loros de Senegal, y loros amazónicos de frente azul y alas anaranjadas; 25 mg/kg oral 1 vez por día para loros grises africanos cacatúas de Goffin, guacamayos azules y dorados y guacamayos de ala verde. Empíricamente: 25-50 mg/kg oral 1 vez por día es la dosis inicial recomendada para especies aviares no estudiadas (Speer, 1999).
- b) En psitácidos: 17,6-26,4 mg/kg oral 2 veces por día, usando jarabe o suspensión. Para el comienzo del tratamiento en casos graves: 22-44 mg/kg IV 1-2 veces; no dar por vía IM. El tratamiento por largo plazo (45 días) puede ser llevado a cabo con 200 mg (proveniente de cápsulas) por cada 450 g de alimento (Clubb, 1986).
- c) Líquido o suspensión oral: 50 mg/kg oral cada 24 horas o dividido en 2 tomas diarias (no usar en guacamayos). Usando la sal de hiclato en maíz, arvejas, arroz o aceite de avena: 1 g por cada kg de alimento. Usando el producto inyectable (*Vibaravenos*® puede no ser comercializado en los EE.UU.): 100 mg/kg IM 1 vez por semana (75 mg/kg IM 1 vez por semana en los guacamayos y en los periquitos) (Bauck y Hoefer, 1993).
- d) Rátidas: 2-3,5 mg/kg oral 2 veces por día (Jenson, 1998).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

- a) En quelonios: 10 mg/kg oral 1 vez por día durante 4 semanas. Es útil para las infecciones bacterianas respiratorias en tortugas en las que se sospecha afección por *Mycoplasma*.
- En la mayoría de las especies: 10 mg/kg oral 1 vez por día durante 10-45 días (Gauvin, 1993).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- No administrar las píldoras en forma "seca" ya que podría ocurrir daño esofágico; si se usan tabletas o cápsulas por vía oral, dar el medicamento seguido al menos por 6 ml (un poco más de una cucharada de té) de líquido. En los gatos, se sugiere untar manteca sobre los labios para inducir salivación y reducir el tiempo de tránsito esofágico.
- Los productos con doxiciclina para uso oral pueden administrarse sin tener en cuenta la presencia de alimento, pero ésta puede reducir los efectos gastrointestinales. La leche y los productos lácteos no alteran significativamente la cantidad de doxiciclina absorbida.

Química/Sinónimos

La doxiciclina es una tetraciclina semisintética derivada de la oxitetraciclina y está disponible como sales de hiclato, calcio o monohidrato. La sal de hiclato se utiliza en formulaciones inyectables así como también en cápsulas y tabletas. Se presenta como un polvo cristalino amarillo, soluble en agua y levemente soluble en alcohol. Después de su reconstitución con agua estéril, la formulación inyectable de hiclato tiene un pH de 1,8-3,3. El hiclato de doxiciclina también se conoce como clorhidrato de doxiciclina.

La sal monohidrato se presenta como polvo oral para reconstituir. Es un polvo cristalino amarillo, muy soluble en agua y casi insoluble en alcohol. La sal de calcio se forma in situ durante la elaboración. Se encuentra disponible en el mercado como jarabe oral.

La doxiciclina también puede ser conocida como monohidrato de doxiciclina, doxycyclinum y GS-3065; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas y las cápsulas de hiclato de doxiciclina deben almacenarse en envases herméticos resistentes al paso de luz, y deben mantenerse a una temperatura inferior a los 30 °C y, preferiblemente, a temperatura ambiente (15-30 °C). Una vez reconstituida con agua, la suspensión oral de monohidrato es estable durante 14 días cuando se conserva a temperatura ambiente.

La formulación inyectable de hiclato, al ser reconstituida con un diluyente apto (por ej., dextrosa al 5% en agua, solución de Ringer para inyección, cloruro de sodio al 0,9% o PlasmaLyte 56 en dextrosa al 5% en agua), a una concentración de 0,1-1 mg/ml puede almacenarse durante 72 horas si está refrigerada. Las soluciones reconstituidas congeladas (10 mg/ml en agua estéril) son estables durante al menos 8 semanas si se las mantiene a -20 °C, pero no se deben volver a congelar una vez descongeladas. Si las soluciones se mantienen a temperatura ambiente, los diferentes fabricantes dan distintas recomendaciones en relación con la estabilidad, variando entre 12 y 48 horas. Por lo general, las infusiones deben ser completadas dentro de las 12 horas.

El hiclato de doxiciclina inyectable es compatible con las siguientes soluciones para infusión IV y drogas: dextrosa al 5% en agua, solución de Ringer para inyección, cloruro de sodio al 0,9%, PlasmaLyte 56 en dextrosa al 5% en agua, PlasmaLyte 148 en dextrosa al 5% en agua, Normosol M en dextrosa al 5% en agua, Normosol R en dextrosa al 5% en agua, azúcar invertido al 10%, aciclovir sódico, clorhidrato de hidromorfona, sulfato de magnesio, clorhidrato de meperidina, sulfato de morfina, perfenacina y clorhidrato de ranitidina. La compatibilidad depende de factores tales

como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado. Consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno para uso sistémico.

Doxiciclina en gel al 8,5% (sistema con 2 jeringas); Doxirobe® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en perros; aplicación oral para la prevención y el tratamiento de la enfermedad periodontal.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Doxiciclina (como hiclato) en tabletas y cápsulas: 20 mg, 50 mg y 100 mg; Periostat® (CollaGenex), Vibramycin® y Vibra-tabs® (Pfizer); genérico; (Rx).

Doxiciclina (como hiclato) en tabletas y cápsulas con liberación extendida: 75 mg y 100 mg y 40 mg (30 mg con liberación inmediata y 10 mg con liberación demorada); Doryx® (Warner Chilcott); Oracea® (CollaGenex); (Rx).

Doxiciclina (como monohidrato) en tabletas y cápsulas: 50 mg, 75 mg v 100 mg; Monodox® (Oclassen); Adoxa® (Bioglan); genérico; (Rx).

Doxiciclina (como hiclato) en cápsulas (pellet con cobertura): 75 mg y 100 mg; Doryx® (Warner Chilcott); Doxycicline (Eon); (Rx). Doxiciclina (como monohidrato): polvo para suspensión oral: 5 mg/ml después de la reconstitución en 60 ml; Vibramycin® (Pfizer); (Rx).

Doxiciclina (como sal cálcica) en jarabe oral: 10 mg/ml en 473 ml; Vibramycin® (Pfizer); (Rx).

Doxiciclina inyectable: 42,5 mg (como hiclato al 10%) en 2 jeringas y cánula roma; Atridox® (CollaGenex); (Rx).

Doxiciclina (como hiclato), polvo liofilizado para invección: frascos de 100 y 200 mg; Doxy®-100 y -200 (AAP); genérico; (Rx).

DOXORRUBICINA, CLORHIDRATO DE

Adriamycin®, Doxil®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico antineoplásico inyectable, muy utilizado solo o en protocolos combinados para pequeños animales.
- Relativamente contraindicado en pacientes con mielosupresión, deterioro de la función cardíaca o en aquellos que han alcanzado el nivel de dosis acumulativa total de doxorrubicina o daunorrubicina.
- ▶ Precaución: pacientes con hiperuricemia/hiperuricuria, o deterioro de la función hepática (ajustar la dosis si es necesario).
- Razas predispuestas al desarrollo de cardiomiopatía (Doberman pincher, Gran danés, Rottweiler, Boxer); controlar con cuidado.
- ▶ Manejar la droga con cautela.
- ▶ Teratogénica y embriotóxica.
- ▶ Los efectos adversos incluyen mielosupresión, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad (en especial en gatos), alopecia, gastroenteritis (vómitos, diarrea) y estomatitis.
- ▶ Se ha documentado hipersensibilidad inmediata (principalmente en perros); posiblemente específico de marca.
- Las lesiones por extravasación pueden ser importantes.

Usos/Indicaciones

En la actualidad, la doxorrubicina es, quizás, la droga más utilizada como agente antineoplásico en la medicina de los pequeños animales. Puede ser útil para el tratamiento de una variedad de linfomas, carcinomas, leucemias y sarcomas, tanto en perros como en gatos, sola o en protocolos combinados. Véanse las referencias en Posologías o los protocolos en el Apéndice para más información.

Farmacología/Acciones

Aunque posee propidades antimicrobianas, los efectos citotóxicos de la doxorrubicina impiden su uso como agente antiinfeccioso. La droga causa inhibición de la síntesis de ADN, la síntesis de ARN dependiente de ADN y la síntesis de proteína, pero el mecanismo preciso para estos efectos no está bien comprendido. La droga actúa a todo lo largo del ciclo celular y también posee cierta actividad inmunosupresora.

La doxorrubicina es más citotóxica para las células cardíacas, a las que siguen las células de melanomas y sarcomas y los fibroblastos cutáneos y musculares normales. Otras células "normales" de rápida proliferación (como las de la médula ósea, los folículos pilosos y la mucosa gastrointestinal) pueden también verse afectadas por la droga.

Farmacocinética

La doxorrubicina debe ser administrada por vía IV, ya que no se absorbe a través del tracto gastrointestinal y es muy irritante para los tejidos si se administra por vía SC o IM. Después de la administración IV, la droga se distribuye rápida y ampliamente, pero no ingresa en cantidad apreciable en el líquido cefalorraquídeo. Tiene una alta tasa de unión con las proteínas tisulares y plasmáticas, es probable que atraviese la placenta y se distribuye en la leche.

La doxorrubicina se metaboliza en forma extensa en el hígado y en otros tejidos por medio de la aldo-ceto reductasa, principalmente a doxorrubicinol, el cual es activo; también se forman otros metabolitos inactivos. La doxorrubicina y sus metabolitos se excretan principalmente en la bilis y las heces. Sólo el 5% de la droga, aproximadamente, se elimina por orina dentro de los 5 días de haber sido administrada. La doxorrubicina es eliminada en tres fases. Durante la primera (tiempo medio ≈ 0,6 horas), la doxorrubicina se metaboliza rápidamente, a través de un efecto de primer paso seguido por la segunda fase (tiempo medio ≈ 3,3 horas). La tercera fase muestra una vida media de eliminación más lenta (17 horas para la doxorrubicina y 32 horas para sus metabolitos), presumiblemente debido a la lenta liberación de la droga por parte de las proteínas tisulares.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La doxorrubicina está contraindicada o relativamente contraindicada (medir riesgos vs beneficios) en los pacientes con mielosupresión, o deterioro de la función cardíaca, y en aquellos en los que se ha alcanzado la dosis acumulativa total de doxorrubicina y/o daunorrubicina. También está contraindicada en gatos con insuficiencia renal preexistente. Se la debe usar con cautela en pacientes con hiperuricemia/hiperuricuria o con deterioro de la función hepática. Es necesario un ajuste de la dosis en aquellos pacientes con deterioro de la función hepática. En las razas predispuestas al desarrollo de cardiomiopatía (Doberman pincher, Gran danés, Rottweiler, Boxer) hay que hacer cuidadosos controles mientras se administra la droga.

La doxorrubicina es transportada por mecanismos activos a través de la bomba de la glucoproteína P y ciertas razas susceptibles a la mutación del alelo MDR1 (Collie, Pastor australiano, Sheltie, Whippet de pelo largo) son las que tienen mayor riesgo de toxicidad.

Debido a que la doxorrubicina puede ser irritante para la piel, el personal que prepara y administra la droga debe usar guantes. Lo ideal es que la doxorrubicina inyectable sea preparada en un gabinete de bioseguridad. Si ocurre un contacto accidental con la piel o las membranas mucosas, lavar el área de inmediato usando jabón y copiosa cantidad de agua.

Efectos adversos

La doxorrubcina puede causar varios efectos adversos, incluyendo mielosupresión, toxicidad cardíaca, alopecia, gastroenteritis (vómitos, diarrea) y estomatitis.

Se puede observar una reacción de hipersensibilidad inmediata (en particular en los perros), caracterizada por urticaria, edema facial, vómitos, arritmias (véase más adelante) y/o hipotensión. La velocidad de infusión puede tener impacto directo sobre este efecto. El tratamiento previo con un bloqueante de los receptores histamínicos H₁, como la difenhidramina (IV, antes de la administración de doxorrubicina, a una dosis de 10 mg para perros de hasta 9 kg, 20 mg para perros de 9-27 kg y 30 mg para perros de más de 30 kg) o, como alternativa, con dexametasona (0,55 mg/kg IV) suele recomendarse para reducir o eliminar estos efectos. Hay cierta evidencia que sugiere que una marca dada de doxorrubicina puede ser más alergénica que otra. Los pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad a una marca pueden no reaccionar a otra.

La cardiotoxicidad de la doxorrubicina puede clasificarse en dos categorías: aguda y acumulada. La cardiotoxicidad aguda puede ocu-

rrir durante la administración IV o varias horas después, y se manifiesta por paro cardíaco precedido por cambios electrocardiográficos (aplanamiento de la onda T, depresión S-T, reducción de voltaje y arritmias). Rara vez se observa una crisis aguda de hipersensibilidad después de la infusión. La cardiotoxicidad aguda no impide el posterior uso de la droga, pero las siguientes dosificaciones deben ser demoradas. La administración de difenhidramina y/o glucocorticoides antes de la administración de doxorrubicina puede impedir estos efectos.

La cardiotoxicidad por dosis acumulada requiere detener cualquier administración futura de la droga y puede ser muy grave. En general, se observa una cardiomiopatía difusa con marcada insuficiencia cardíaca congestiva refractaria a los tratamientos tradicionales. Se cree que el riesgo de cardiotoxicidad está muy aumentado en perros con una dosis acumulativa que exceda los 240 mg/m², pero ya se manifiesta con dosis de 90 mg/m². Por lo tanto, no se recomienda exceder la dosis acumulada de 240 mg/m² en los perros. Se desconoce qué incidencia tiene la cardiotoxicidad o la dosis máxima acumulada de doxorrubicina en los gatos, pero la mayoría de los veterinarios creen que el límite superior de dosis acumulada en felinos debe ser fijado en 240 mg/m².

En los gatos, la doxorrubicina puede ser nefrotóxica y es necesario controlar la función renal antes y después de la administración de la droga.

La doxorrubicina debe ser administrada por vía IV lenta, en un lapso mínimo de 10 minutos, a través de una guía de flujo libre.

Las lesiones por extravasación secundarias a la administración perivascular de doxorrubicina pueden ser bastante importantes, con grave ulceración tisular y posible necrosis. La prevención de la extavasación debe ser una prioridad y los animales deben ser controlados constantemente durante la infusión. Si ocurre una extravasación, un autor (Coppoc, 1988) da las siguientes recomendaciones para los pacientes veterinarios: inmediatamente "inundar" el área con 5 ml de bicarbonato de sodio al 8,4%, 15-30 ml de cloruro de sodio al 0,9% y 4 mg de dexametasona. Luego aplicar una solución de esteroide/DMSO (no se informaron las concentraciones) en forma tópica sobre el área y cubrirla con un vendaje oclusivo (por ej., vendaje plástico). Continuar el tratamiento con el vendaje oclusivo durante 3-5 días. En las personas con grave extravasación debido a doxorrubicina, pueden ser necesarias la escisión del sitio y la reparación por cirugía plástica.

Seguridad en reproducción y lactancia

La doxorrubicina es teratogénica y embriotóxica en los animales de laboratorio. Se desconoce sus efectos sobre la fertilidad del macho. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), este fármaco se clasifica dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a sus riesgos.)

La doxorrubicina se excreta en la leche en concentraciones que pueden exceder a las encontradas en el plasma. Debido a los riesgos sobre las crías en lactación, considerar el uso de sustitutos de la leche si la madre está recibiendo doxorrubicina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda inadvertida puede manifestarse a través de la

exacerbación de los efectos adversos ya delineados. Se ha informado una dosis letal para perros de 72 mg/m² (O'Keefe y Harris, 1990). Se sugiere un tratamiento de sostén y sintomático si ocurre una sobredosis. El dexrazoxano puede ser útil para ayudar a evitar la cardiotoxicidad.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo doxorrubicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS. Pueden potenciar los efectos tóxicos de la doxorrubicina.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO. Podrían aumentar los riesgos de cardiotoxicidad asociada con la doxorrubi-
- CICLOFOSFAMIDA. Puede aumentar los niveles en sangre de la doxorrubicina (área bajo la curva); esta última puede potenciar y prolongar la toxicidad hematológica; en las personas se ha descrito la presentación de coma y convulsiones.
- FENOBARBITAL. Puede aumentar la eliminación y reducir los niveles en sangre de la doxorrubicina.
- ESTREPTOZOCINA. Puede inhibir el metabolismo de la doxorrubicina.

Consideraciones de laboratorio

■ La doxorrubicina puede aumentar significativamente la concentración en sangre y orina de ácido úrico.

Posologías

Para más información sobre el uso de la doxorrubicina como parte de protocolos quimioterapéuticos, veánse los protocolos que se encuentran en el Apéndice o en otras posologías/protocolos que se encuentran en numerosas referencias, incluyendo: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Para neoplasias susceptibles:

- a) 30 mg/m² IV o intracavitaria, cada 21 días o 10 mg/m² IV cada 7 días. La dosis acumulativa máxima es 240 mg/m². Administrar previamente un antihistamínico (Thompson, 1989a).
- b) Para el tratamiento experimental de los insulinomas: 30 mg/m2 IV cada 2-3 semanas; el uso con estreptozocina merece una mayor investigación (Meleo y Caplan, 2000).
- c) Para perros de talla grande: 30 mg/m2 IV; en perros de talla pequeña: 25 mg/m² o 1 mg/kg IV cada 2-3 semanas (Moo-
- d) Protocolo doxorrubicina/asparaginasa para el linfoma canino en perros normocalcémicos y, según el hemograma completo, un recuento de neutrófilos superior a 4500 células/UL y recuento plaquetario adecuado. Cuando el perro tiene un tumor de gran volumen, debe ser hidratado y recibir fluidoterapia 24-36 horas previo al tratamiento. Se administra difenhidramina a 2,2 mg/kg SC 30 minutos antes

de la quimioterapia. Si el perro pesa más de 10 kg, la doxorrubicina se administra a 30 mg/m² en el "chupete" de una guía para administración IV con libre flujo durante un lapso de 20 minutos. Para aquellos perros de menos de 10 kg, la doxorrubicina se utiliza a una dosis de 1 mg/kg para evitar la toxicidad. La L-asparaginasa se administra a una dosis de 10.000 UI/m2 IM, 30 minutos después de haber completado la administración de la doxorrubicina. Repetir el tratamiento cada 21 días, por un total de 5 ciclos (o aplicaciones), si los efectos adversos no son graves y el hemograma tiene valores adecuados. Puede ocurrir una reacción anafiláctica inmediatamente después de administrar la asparaginasa; si esto sucede, esta droga no deberá ser administrada de nuevo. Anorexia, vómitos leves y diarrea son efectos posibles en los primeros 4 días posteriores a la quimioterapia. El nadir para el recuento de neutrófilos se produce, en la mayoría de los casos, a los 7-9 días después del tratamiento. Si ocurre toxicidad gastrointestinal grave o sepsis, reducir la dosis en un 20-25%. Con este protocolo es usual un tiempo de remisión de 3 meses, pero algunos perros permanecen en remisión por períodos prolongados de tiempo (Legendre, 2003).

FELINOS:

Para neoplasias susceptibles:

- a) Para linfosarcomas, carcinomas, sarcomas, mieloma y leucemias: 20-30 mg/m² cada 3-4 semanas (Couto, 1989b).
- b) 25 mg/m² o 1 mg/kg IV cada 2-3 semanas (Moore, 2005).
- c) Para el tratamiento experimental de insulinomas: 30 mg/m² IV cada 3 semanas; el uso con estreptozocina merece más investigaciones (Meleo y Caplan, 2000).

Para neoplasias susceptibles:

a) Para el tratamiento experimental de insulinomas: 30 mg/m² IV cada 3 semanas; el uso con estrepzocina merece más investigación (Meleo y Caplan, 2000).

Controles

- Eficacia.
- Toxicidad.
 - a) Hemograma completo con recuento plaquetario
 - b) Los perros con enfermedad cardíaca preexistente deben ser controlados con electrocardiogramas tomados a intervalos regulares (es insensible para detectar los cambios tóxicos tempranos causados por la doxorrubicina).
 - c) Evaluar la función hepática previo al tratamiento.
 - d) Análisis de orina y concentración sérica de creatinina y NUS.

Información al cliente

- El cliente debe saber que es posible la presentación de una grave toxicidad por esta droga, incluyendo la mortalidad relacionada con ella. Los clientes deben contactar con el veterinario si el animal exhibe signos clínicos tales como profunda depresión, sangrado anormal (incluyendo diarrea hemorrágica) y/o formación de moretones.
- La doxorrubicina puede causar que la orina adquiera un color anaranjado a rojo durante 1 a 2 días después del tratamiento; aunque no es común en los pacientes veterinarios, esto no es peligroso si ocurriese.

- Leve anorexia y ocasionales vómitos se observan con frecuencia 2-5 días postratamiento.
- Evitar la manipulación de la orina de los perros tratados.

Química/Sinónimos

Antibiótico glucósido antineoplásico derivado de las antraciclinas, el clorhidrato de doxorrubicina se presenta como un polvo liofilizado naranja-rojizo que es libremente soluble en agua, poco soluble en solución salina normal y muy poco soluble en alcohol. El polvo para inyección disponible en el comercio también contiene lactosa y metilparaben, que contribuyen a su disolución. Una vez reconstituida, la solución tiene un pH de 3,8-6,5. La solución comercial para inyección tiene un pH aproximado de 3.

El clorhidrato de doxorrubicina también se conoce como clorhidrato de doxorrubicina liposomal, doxorubicini hydrochlorydum, NCS-1231127, Adryamicin RDF®, Adriblastin®, Adriblastina®, Adriblastina®, Adrime, Adrimedac®, Biorrub®, Caelyx®, DOXO-cell®, Doxolem®, Doxorbin®, Doxorubin®, Doxotec®, Doxtie®, Farmiblastina®, Fauldoxo®, Flavicina®, Ifadox®, Myocet®, Neoxan®, Ranxas®, Ribodoxo-L® y Rubex®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo liofilizado para inyección debe ser almacenado lejos de la acción directa de la luz solar, en un lugar seco. Una vez reconstituido con cloruro de sodio al 0,9%, el polvo liofilizado para un único uso es estable durante 24 horas a temperatura ambiente y 48 horas si es refrigerado. Los fabricantes recomiendan proteger el producto de la luz solar, no congelarlo y descartar cualquier porción no usada. Sin embargo, un estudio encontró que el polvo reconstituido en agua estéril a una concentración de 2 mg/ml, pierde sólo el 1,5% de su potencia por mes, durante 6 meses, cuando se guarda en el refrigerador. Cuando se lo congela a -20° C no se detecta pérdida de potencia después de 30 días y la esterilidad se mantiene filtrando la droga a través de un filtro de 0,22 μ antes de ser inyectada.

La solución para inyección disponible en el comercio es estable durante 18 meses cuando se almacena en el refrigerador (2-8 °C) y protegida de la luz.

Los fabricantes informan que después de la reconstitución, los frascos multidosis pueden almacenarse hasta 7 días a temperatura ambiente, en condiciones de luz ambiental normal, y hasta 15 días si se guardan en el refrigerador.

El clorhidrato de doxorrubicina es **compatible** con las siguientes soluciones intravenosas y drogas: dextrosa al 3,3% en cloruro de sodio al 3%, dextrosa al 5% en agua, Normosol R (pH 7,4), solución lactada de Ringer para inyección y cloruro de sodio al 0,9%. En jeringas con sulfato de bleomicina, cisplatino, ciclofosfamida, droperidol, fluorouracilo, leucovorina cálcica, metotrexato sódico, clorhidrato de metoclopramida, mitomicina y sulfato de vincristina. La droga es **compatible** durante la inyección en sitio Y con sulfato de bleomicina, cisplatino, ciclofosfamida, droperidol, fluorouracilo, leucovorina cálcica, metotrexato sódico, clorhidrato de metoclopramida, mitomicina, sulfato de vinblastina y sulfato de vincristina.

La compatibilidad del clorhidrato de doxorrubicina es conflictiva o depende del diluyente o la concentración respecto a las siguientes drogas o soluciones: sulfato de vinblastina (en jeringas o como agregado IV). La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

El clorhidrato de doxorrubicina es incompatible con las siguientes soluciones o drogas: aminofilina, cefalotina sódica, fosfato sódico de dexametasona, diazepam, fluorouracilo (sólo como agregado IV), furosemida, heparina sódica y succinato sódico de hidrocortisona.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Doxorrubicina, clorhidrato de (convencional, polvo liofilizado para inyección): frascos de 10 mg, 20 mg, 50 mg y 150 mg; *Adriamycin RDF®* (Pharmacia & Upjohn); genérico (Bedford); (Rx). Reconstituir con la cantidad apropiada de cloruro de sodio al 0,9% para alcanzar una concentración final de 2 mg/ml

Doxorrubicina, clorhidrato de (convencional, para inyección acuosa): a una concentración de 2 mg/ml en frascos de 5 ml, 10 ml, 25 ml y 100 ml; *Adriamycin PFS*® (Pharmacia & Upjohn); genérico (Bedford); (Rx).

Doxorrubicina (inyección liposomal): frascos monodosis de 20 mg en 10 ml y de 50 mg en 30 ml; *Doxil*® (Ortho Biotech); (Rx).

EDETATO DE CALCIO DISÓDICO CALCIO EDTA

Calcium Disodium Versenate®

ANTÍDOTO

Consideraciones al recetar

- Quelante de metales pesados usado, principalmente, para la intoxicación con plomo o cinc.
- ▶ Contraindicaciones: pacientes con anuria.
- Extremo cuidado: pacientes con disminución de la función renal.
- Se recomienda la vía SC cuando se administra en los pequeños animales; no dar por vía oral.
- Efectos adversos: toxicidad renal (necrosis tubular renal); puede causar depresión y signos clínicos gastrointestinales en los perros.

Usos/Indicaciones

El calcio EDTA se usa como agente quelante en el tratamiento de la intoxicación con plomo. El succímero suele recomendarse hoy en día para el tratamiento de la intoxicación con plomo en perros y gatos.

El calcio EDTA puede ser usado en combinación con dimercaprol.

Farmacología/Acciones

El calcio en el calcio EDTA puede ser desplazado por metales di o trivalentes para formar un complejo hidrosoluble estable que puede ser excretado en la orina. Un gramo de calcio EDTA puede, en teoría, unirse a 620 mg de plomo pero, en la realidad, sólo unos 5 mg por gramo son excretados en la orina en los pacientes intoxicados con plomo. Además de quelar el plomo, el calcio EDTA quela y elimina cinc del cuerpo. También se une a cadmio, cobre, hierro y manganeso pero en mucha menor medida que con el cinc y el plomo. El calcio EDTA es relativamente inefectivo para su uso en la intoxicación con mercurio, oro o arsénico.

Hay algunas evidencias de que la suplementación con tiamina puede aumentar la eficacia clínica del calcio EDTA en el tratamiento de la intoxicación aguda con plomo en el bovino.

Farmacocinética

El calcio EDTA se absorbe bien después de la administración IM o SC. Se distribuye principalmente en el líquido extracelular. A diferencia del dimercaprol, el calcio EDTA no penetra en los eritrocitos, ni ingresa en el SNC en cantidades apreciables. La droga se excreta con rapidez a través del riñón, ya sea como droga sin cambios o quelado con metales. Los cambios en el pH o el flujo de la orina no alteran en grado significativo la velocidad de excreción. La disminución de la función renal puede causar acumulación de la droga y puede aumentar su potencial nefrotóxico. En las personas con función renal normal, la vida media de eliminación

promedio del calcio EDTA es 20-60 minutos después de la administración IV y 1,5 horas luego de su aplicación IM.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El calcio EDTA está contraindicado en los pacientes con anuria. Se lo debe usar con extremo cuidado y ajustando la dosis en los pacientes con disminución de la función renal.

La mayoría de los veterinarios recomiendan su uso por vía SC cuando se lo aplica a pequeños animales, ya que la administración IV del calcio EDTA se asoció con un incremento abrupto de la presión del líquido cefalorraquídeo y muerte en niños con edema cerebral inducido por plomo.

El plomo debe ser removido del tracto gastrointestinal antes de usar el calcio EDTA. No administrar este último por vía oral, ya que puede aumentar la cantidad de plomo absorbido a través del sistema digestivo.

Los animales con signos clínicos de edema cerebral no deben ser sobrehidratados.

Efectos adversos

El efecto adverso más importante asociado con este compuesto es la nefrotoxicidad (necrosis de los túbulos renales), pero en los perros, el calcio EDTA puede causar depresión, vómitos y diarrea. Los signos clínicos gastrointestinales pueden ser aliviados por medio de la suplementación con cinc.

El tratamiento crónico puede conducir a la deficiencia de cinc; la suplementación con este elemento debe ser considerada en estos animales.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales aún no han demostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

No se sabe si esta droga se excreta en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las dosis mayores a 12 g/kg son letales en los perros; véase Efectos adversos para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo calcio EDTA, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- GLUCOCORTICOIDES. La toxicidad renal del calcio EDTA puede ser aumentada por la administración concomitante de glucocorticoides.
- INSULINA (NPH, PZI). La administración concurrente de calcio EDTA con preparaciones de insulina-cinc (NPH, PZI) disminuirá la acción sostenida de la preparación de insulina.
- DROGAS NEFROTÓXICAS. Usar con cuidado junto con otros compuestos nefrotóxicos (por ej., aminoglucósidos, anfotericina B).

Consideraciones de laboratorio

■ El calcio EDTA puede causar un aumento de los valores de la glucosa en orina y/o invertir la onda T en el registro electrocardiográfico.

Posologías

Los fabricantes del producto inyectable para medicina humana recomiendan diluirlo hasta una concentración de 2-4 mg/ml con solución salina normal o dextrosa al 5% cuando se administra por vía IV. Debido a que la inyección IM es dolorosa, se recomienda agregar 1 ml de clorhidrato de procaína al 1% por cada ml de inyección antes de hacer la aplicación IM.

CANINOSY FELINOS:

Para la intoxicación con plomo:

- a) Asegurarse de que no haya plomo en el tracto gastrointestinal antes de usar el producto. Administrar 100 mg/kg SC dividido en 4 dosis diarias en dextrosa al 5%, durante 5 días. Se puede requerir un segundo curso de tratamiento, en particular si los niveles en sangre de plomo son >0,1 ppm. No exceder los 2 g/día y no tratar durante más de 5 días consecutivos (Grauer y Hjelle, 1988b).
- b) 25 mg/kg SC 4 veces por día durante 5 días. Administrar como una solución al 1% en dextrosa al 5% en agua. Descansar 5-7 días entre uno y otro curso de tratamiento para minimizar la posibilidad de nefrotoxicidad. En la actualidad, el succímero es el tratamiento de elección para la intoxicación con plomo en los pequeños animales (Poppenga, 2002).
- c) Gatos: 27,5 mg/kg en 15 ml de dextrosa al 5% en agua SC 4 veces por día durante 5 días. Controlar los niveles de plomo en sangre 2-3 semanas más tarde y repetir el tratamiento (con calcio EDTA o con penicilamina) si es superior a 0,2 ppm (Reid y Oehme, 1989).

Para la intoxicación con cinc:

a) 100 mg/kg dividido en 4 tomas diarias por vía SC. Diluir en dextrosa al 5% en agua para reducir la irritación local en el sitio de inyección. No se sabe cuál es la dosis exacta ni durante cuánto tiempo debería continuar el tratamiento. Si es posible, controlar las concentraciones séricas de cinc y mantener el estado de hidratación del animal (Meurs y Breitschwerdt, 1995).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Chinchillas: 30 mg/kg SC cada 12 horas (Adamcak y Otten, 2000).

EQUINOS:

Para la intoxicación con plomo:

a) Sacar al animal de la fuente de plomo. Si está muy afectado, administrar calcio EDTA a 75 mg/kg/día IV lento en dextrosa al 5% en agua o en solución salina, durante 4-5 días (la dosis diaria puede ser dividida en 2-3 tomas por día). Detener el tratamiento durante 2 días y repetir otro curso de 4-5 días. Administrar un tratamiento de sostén y nutricional (Oehme, 1987d).

■ ANIMALES PRODUCTORES DE ALIMENTOS:

Nota: el Banco de Datos para la Prevención de Residuos en Alimentos de Origen Animal (FARAD) recomienda un tiempo de retiro de 2 días para faena y ordeñe después de su uso en estos animales (Haskell, Payne y col., 2005).

Para la intoxicación con plomo:

 a) 110 mg/kg por día en 3-4 dosis divididas; diluir a 1 g/ml en dextrosa al 5% en agua; la primera dosis darla IV y las siguientes SC (Post y Keller, 2000).

- b) Bovinos: 67 mg/kg IV lento, 2 veces por día durante 2 días; descanso de 2 días y luego repetir durante otros dos días más. Los bovinos pueden requerir 10-14 días para recuperarse y pueden necesitar vários cursos de tratamiento (Bailey, 1986b).
- c) Bovinos: 73,3 mg/kg/día IV lento dividido en 2-3 tomas, durante 3-5 días. Si se requiere tratamiento adicional, se recomienda descansar 2 días y seguir con otros 5 días de tratamiento. (Sexton y Buck, 1986).

AVES:

Para la intoxicación con plomo:

- a) En psitácidos: 35 mg/kg IM 2 veces por día durante 5-7 días. Después del tratamiento inicial, se puede administrar por vía oral hasta que todos los fragmentos de plomo estén disueltos y/o hayan pasado por el tracto gastrointestinal (McDonald, 1989).
- b) En rapaces (halcones): en este estudio, se administró el 25% de calcio EDTA sin diluir por vía IM, a una dosis de 100 mg/kg cada 12 horas durante 5-25 días consecutivos. Los halcones fueron tratados cuando el plomo en la sangre era superior a 65 μg/dl, mediante cursos terapéuticos de 5 días hasta que el nivel de plomo en sangre fue inferior a 20 μg/dl. No hubo evidencia de daño muscular, nefrotoxicidad o hepatotoxicidad (Samour y Naldo, 2004).

Controles

- Niveles en sangre de plomo o cinc (estudios seriados) y/o d-ALA en orina.
- Pruebas de función renal, análisis de orina y estado de hidratación.
- Fósforo y calcio en suero.
- Controlar la frecuencia y el ritmo cardíacos durante la administración del producto.

Información al cliente

■ Debido a la posible toxicidad de este agente y a la importancia de la mayoría de las intoxicaciones por metales pesados, esta droga debe ser usada sólo bajo supervisión profesional.

Química/Sinónimos

El edetato de calcio disódico (calcio EDTA), un agente quelante de metales pesados, es blanco e inodoro, se presenta como un polvo cristalino o gránulos, y es una mezcla de formas dihidrato y trihidrato. Tiene un ligero gusto salino y es levemente higroscópico. El calcio EDTA es libremente soluble en agua y muy poco soluble en alcohol. La formulación inyectable disponible en el comercio (para medicina humana) tiene un pH de 6,5-8 y contiene, aproximadamente, 5,3 mEq de sodio por cada gramo de calcio EDTA.

El edetato de calcio disódico también se conoce como: sodio calcio edetato, calcio disódico edetato, calcium disodium edathamil, etilenodiaminotetraacetato de calcio disódico, versenato de calcio disódico, CaEDTA, tetracemato de calcio disódico, E385, natrii calcii edetas, calcioedetato sódico, Calcium Disodium Versenate®, Calcium Vitis®, Calciumedetat-Heyl®, Chelante®, Chelintox® o Ledclair®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El calcio EDTA debe ser almacenado a una temperatura inferior a 40 °C, preferiblemente a temperatura ambiente (15-30 °C). La inyección puede ser diluida con solución salina normal o dextrosa al 5%.

Formas posológicas/Estado de aprobación

Nota: no confundir con edetato disódico, el cual no debería ser usado para la intoxicación con plomo, ya que puede causar una grave hipocalcemia.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno en los EE.UU.; puede estar disponible en farmacias magistrales.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Edetato de calcio disódico (inyectable): 200 mg/ml en ampollas de 5 ml (1g/amp); Calcium Disodium Versenat® (3M Pharm); (Rx).

EDROFONIO, CLORURO DE

Tensilion®, Enlon®

AGENTE COLINÉRGICO (ANTICOLINESTERASA)

Consideraciones al recetar

- Amonio cuaternario colinérgico de corta acción para uso parenteral empleado, principalmente, para la evaluación de la miastenia gravis.
- Las indicaciones secundarias son la reversión de agentes no despolarizantes o el tratamiento de algunas taquiarritmias supraventriculares.
- De Contraindicación relativa: asma u obstrucción mecánica urinaria o intestinal.
- ▶ Precaución: bradicardia o bloqueo atrioventricular.
- La sobredosis puede causar una crisis colinérgica.

Usos/Indicaciones

El uso principal del edrofonio es para el diagnóstico de la miastenia gravis. Puede también emplearse para la reversión de agentes no despolarizantes (por ej., vecuronio, pancuronio, metocurina, atracurio, galamina o tubocurarina). Debido a su corta duración de acción, su utilidad clínica para esta indicación es cuestionable, ya que las drogas de acción más prolongada, como la neostigmina o la piridostigmina, pueden ser más apropiadas. El edrofonio, en una unidad de terapia intensiva, también puede ser útil para el diagnóstico y el tratamiento de algunas arritmias supraventriculares, en particular cuando otros tratamientos más tradicionales son inefectivos.

Farmacología/Acciones

El edrofonio es una anticolines asa de m. corta acción. Se une por muy poco tiempo a la acción colinesterasa, inhibiendo así su actividad hidrolítica sobre la acetilcolina. En la medida que se acumula la acetilcolina, se pueden observar los siguientes clínicos: miosis, aumento de los tonos musculares esquelético e intestinal, broncoconstricción, constricción ureteral, salivación, sudoración (en animales con glándulas sudoríparas) y bradicardia.

Farmacocinética

El edrofonio es sólo efectivo cuando se lo administra por vía parenteral. Después de la administración IV, los efectos sobre el músculo esquelético comienzan dentro del minuto y pueden persistir hasta 10 minutos. En los pacientes miasténicos, los efectos pueden ser más prolongados después de la primera dosis. El destino metabólico y las características de excreción exactos del edrofonio no han sido bien descritos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Se considera que esta droga está relativamente contraindicada en pacientes con asma bronquial u obstrucción mecánica urinaria o intestinal. Se lo debe usar con cautela (con el adecuado control y los tratamientos disponibles) en pacientes con bradicardia o bloqueo atrioventricular. Se ha documentado hipersensibilidad en algunas personas, las cuales exhiben graves reacciones colinérgicas.

Se recomienda tener disponibles atropina para administración IV y un tubo endotraqueal antes de usar edrofonio.

Efectos adversos

Los efectos adversos asociados con edrofonio están relacionados, en general, con la dosis y son de naturaleza colinérgica. Aunque suelen ser leves y se tratan con facilidad dejando transcurrir el tiempo, es posible la presentación de varios efectos adversos graves con las grandes sobredosis (véase más adelante).

Seguridad en reproducción y lactancia

El perfil de seguridad del edrofonio durante la gestación no ha sido establecido; usar sólo cuando sea necesario. A pesar de que no se han documentado problemas en personas o animales en lactancia, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si el edrofonio ingresa en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación de edrofonio puede inducir una crisis colinérgica. Los signos clínicos de toxicidad colinérgica pueden incluir: efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), salivación, sudoración (en animales capaces de hacerlo), efectos respiratorios (aumento de secreciones bronquiales, broncoespasmo, edema pulmonar, parálisis respiratoria), efectos oftálmicos (miosis, visión borrosa, lagrimeo), efectos cardiovasculares (bradicardia o taquicardia, cardioespasmo, hipotensión, paro cardíaco), calambres y debilidad muscular.

El tratamiento de la sobredosis de edrofonio consiste en terapia de sostén tanto para el aparato respiratorio como para el cardíaco, y atropina, si es necesario. Veáse la monografía Atropina para obtener más información acerca de su uso para la toxicidad colinérgica.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo edrofonio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ATROPINA. La atropina antagonizará los efectos muscarínicos del edrofonio; algunos veterinarios usan como rutina a ambas drogas, pero el empleo concurrente debe realizarse con cuidado, ya que la atropina puede enmascarar los signos clínicos tempranos de la crisis colinérgica.
- DEXPANTENOL. En teoría, el dexpantenol puede tener efectos aditivos cuando se lo usa con el edrofonio.
- DIGOXINA. Los efectos cardíacos del edrofonio pueden incrementarse en los pacientes que están recibiendo digoxina; puede presentarse una excesiva bradicardia.
- RELAJANTES MUSCULARES. El edrofonio puede prolongar la fase I del bloqueo de los relajantes musculares despolarizantes (por

ej., succinilcolina, decametonio) y antagonizar las acciones de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (por ej., pancuronio, tubocurarina, galamina, vecuronio, atracurio, etc.).

Posologías

CANINOS:

Para el diagnóstico presuntivo de miastenia gravis:

- a) Ejercitar al animal hasta el punto de colapso y luego administrar edrofonio a 0,1 mg/kg IV. En los animales en los que la intolerancia al ejercicio es mínima, puede ser difícil de evaluar (Shelton, 2002).
- b) 1-5 mg (dosis total) IV (Kline, 2001).
- c) 1-10 mg (dosis total) IV; una prueba presuntamente positiva da lugar a una mejoría transitoria de la debilidad clínica; algunas veces es difícil establecer un patrón de criterios objetivos para esta prueba (LeCouteur, 2005).
- d) 0,1-0,2 mg/kg IV; tener disponible atropina y tubo endotraqueal para los casos de sobredosis (Abramson, 2005).
- e) Tratar previamente con atropina (0,02-0,04 mg/kg IM o SC); luego dar edrofonio a 0,1 mg/kg IV. En los animales afectados, la paresia se debe resolver dentro del minuto y los efectos deben perdurar hasta 15 minutos (Korenegay, 2006).

FELINOS:

Para el diagnóstico presuntivo de miastenia gravis:

- a) 0,1 mg/kg IV, precedido por la atropina para bloquear efectos muscarínicos. La mejoría debe ocurrir dentro del minuto y persistir hasta 15 minutos (Kornegay, 2003b).
- b) 0,25-0,5 mg por gato IV (Joseph, Carrillo y col., 1988; Kline, 2001).
- c) 0,25-0,5 mg (dosis total) por gato IV; tener disponibles atropina y tubo endotraqueal para el caso de una sobredosis (Abramson, 2005).
- d) Tratar previamente con atropina (0,02-0,04 mg/kg IM o SC); luego dar edrofonio a 0,1 mg/kg IV. En los animales afectados, la paresia se debe resolver dentro del minuto y los efectos deben perdurar hasta 15 minutos (Korenegay, 2006).

Controles

- Efectos adversos colinérgicos.
- Mejoría (durante 1 a 15 minutos) de las paresias, para el diagnóstico presuntivo de miastenia gravis.

Información al cliente

- El edrofonio es una droga que debe ser usada en un ambiente clínico controlado.
- Los clientes deben conocer los efectos colaterales que pueden ocurrir con su uso.

Química/Sinónimos

El cloruro de edrofonio, un amonio cuaternario colinérgico (parasimpaticomimético) sintético, se presenta como un polvo cristalino blanco con sabor amargo. Aproximadamente 2 gramos son solubles en 1 ml de agua. La formulación inyectable tiene un pH de, aproximadamente, 5,4.

El cloruro de edrofonio también se conoce como: edrophonii chloridum, Anticude®, Camsilon®, Enlon®, Reversol® o Tensilon®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El cloruro de edrofonio inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente.

Es físicamente compatible para ser inyectado en el sitio Y de la guía para administración IV con heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, cloruro de potasio y complejo de vitamina B con vitamina C. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Edrofonio, cloruro de (inyectable):10 mg/ml en ampollas de 1 ml y en frascos de 10 ml y 15 ml; *Enlon*® (Ohmeda); *Reversol*® (Organon); *Tensilon*® (ICN); (Rx).

Edrofonio, cloruro de/Atropina, sulfato de (inyectable): 10 mg/ml con 0,14 mg/ml de sulfato de atropina en ampollas de 5 ml y frasco multidosis de 15 ml; *Enlon-Plus*® (Ohmeda); (Rx).

EFEDRINA, SULFATO DE

BRONCODILATADOR/VASOPRESOR SIMPATICOMIMÉTICO

Consideraciones al recetar

- Simpaticomimético utilizado principalmente para el tratamiento oral de la incontinencia urinaria y para uso nasal tópico.
- ▶ Contraindicaciones: enfermedad cardiovascular grave, en especial con arritmias.
- Cautela: pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, diabetes mellitus, alteraciones cardiovasculares o hipertensión.
- Efectos adversos: estimulación del SNC, taquicardia, hipertensión o anorexia.
- Se excreta en la leche; puede afectar a los neonatos.

Usos/Indicaciones

La efedrina se usa principalmente en perros y gatos para el tratamiento de la hipotonía del esfínter uretral con la resultante incontinencia. También ha sido utilizada para el tratamiento de la congestión nasal y/o la broncoconstricción en los pequeños animales. Puede ser empleada por vía parenteral como agente vasopresor para el tratamiento del shock o la hipotensión asociada con anestesia.

Farmacología/Acciones

A pesar de que no se ha determinado el mecanismo de acción exacto de la efedrina, se cree que es un estimulante indirecto de los receptores adrenérgicos alfa, beta₁ y beta₂ por medio de la liberación de norepinefrina. El uso prolongado o la dosificación con excesiva frecuencia pueden provocar la depleción de norepinefrina de sus sitios de almacenamiento y taquifilaxia (disminución de la respuesta). Sin embargo, aún no se ha documentado taquifilaxia en perros o gatos cuando se usa efedrina para la hipotonía del esfínter uretral.

Los efectos farmacológicos de la efedrina incluyen: aumento de la vasoconstricción, la frecuencia cardíaca, el flujo sanguíneo coronario y la presión sanguínea, leve estimulación del SNC, y disminución de la broncoconstricción, la congestión nasal y el apetito. La efedrina también puede aumentar el tono del esfínter uretral y producir el cierre del cuello de la vejiga; sus principales indicaciones en veterinaria son resultado de estos efectos.

Farmacocinética.

La efedrina se absorbe con rapidez después de la administración oral o parenteral. Aunque no está confirmado, se piensa que la efedrina atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. Es metabolizada en el hígado y se excreta sin cambios en la orina. El pH de la orina puede alterar significativamente las características de excreción. En las personas, a un pH urinario de 5, la vida media es de unas 3 horas; a un pH de 6,3, la vida media es de unas 6 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La efedrina está contraindicada en pacientes con grave enfermedad cardiovascular, en particular en aquellos con arritmias. Debe usarse con cautela en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, diabetes mellitus, alteraciones cardiovasculares o hipertensión.

Cuando se aplica por vía IV, la velocidad de administración no debe exceder los 10 mg/minuto (en personas); se sugiere establecer la correspondiente escala de velocidad de administración para los pacientes veterinarios.

Efectos adversos

Los efectos adversos más probables incluyen inquietud, irritabilidad, taquicardia o hipertensión. La anorexia puede ser un problema en algunos animales.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los efectos de la efedrina sobre la fertilidad, la gestación o el feto no son conocidos. Usar con cuidado durante la preñez. La droga se excreta en la leche y puede provocar efectos perjudiciales en los animales lactantes. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La efedrina se excreta en la leche. Si la administración de esta droga es absolutamente necesaria para la madre, considerar el empleo de un sustituto lácteo.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosis consisten en la exacerbación de los efectos adversos antes descritos o, si se trata de una gran sobredosis, se pueden observar graves efectos cardiovasculares (desde hipertensión hasta hipotensión por efecto "rebote", bradicardia a taquicardia, y colapso cardiovascular) o sobre el SNC (desde estimulación hasta coma).

Si la sobredosis fue reciente, vaciar el estómago (con las precauciones usuales) y administrar carbón activado y un catártico. Tratar los signos clínicos a medida que ocurren.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo efedrina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ALFA-BLOQUEANTES (por ej. fentolamina, prazosina). Pueden anular los efectos terapéuticos de la efedrina.

- ANESTÉSICOS GENERALES. Puede aumentar el riesgo para el desarrollo de arritmias si la efedrina se administra a pacientes que han recibido ciclopropano o anestésicos inhalatorios halogenados hidrocarbonados. Se puede administrar propranolol si esto ocurre.
- BETA-BLOQUEANTES. El uso concomitante de la efedrina junto con beta-bloqueantes puede disminuir los efectos de ambas drogas
- **DIGOXINA**. Puede ocurrir un aumento del riesgo de arritmias si la efedrina se usa junto con glucósidos digitálicos.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo el amitraz). La efedrina no debe ser administrada dentro del lapso de 2 semanas si el paciente ha recibido inhibidores de la monoamino oxidasa; podrían presentarse hipertensión e hiperpirexia.
- OTROS AGENTES SIMPATICOMIMÉTICOS. La efedrina no debe emplearse junto con otros simpaticomiméticos (por ej., fenilpropanolamina), ya que puede ocurrir un aumento de la toxicidad.
- RESERPINA. Puede revertir los efectos presores de efedrina.
- **TEOFILINA**. La efedrina puede aumentar los riesgos de toxicidad por teofilina.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. Pueden disminuir los efectos presores de la efedrina.
- ALCALINIZANTES URINARIOS (por ej., bicarbonato de sodio, citratos, inhibidores de la anhidrasa carbónica). Pueden reducir la excreción urinaria de efedrina y prolongar la duración de su actividad. Puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis para evitar el desarrollo de signos clínicos de toxicidad.

Consideraciones de laboratorio

 Los agonistas beta-adrenérgicos pueden disminuir la concentración sérica de potasio. La importancia clínica de este hecho es desconocida.

Posologias

CANINOS:

Para el tratamiento del broncoespasmo:

- a) Para terapia de mantenimiento: 1-2 mg/kg oral cada 8-12 horas (McKiernan, 1992).
- b) 2 mg/kg oral cada 8-12 horas (Bonagura, 1994).

Para el tratamiento de la incontinencia urinaria con respuesta a las drogas adrenérgicas:

- a) 5-15 mg (dosis total) oral cada 8 horas (Labato, 1994).
- b) 1,2 mg/kg oral cada 8 horas o 5-15 mg (dosis total) oral cada 8 horas (Bartges, 2003a).

Para el tratamiento de la hipotensión asociada con la anestesia:

- a) 0,03-0,1 mg/kg en bolo IV. Diluir 5 mg en 10 ml de solución salina y administrar primero la dosis más baja, ya que la dosis más alta puede estar asociada con taquicardia sinusal. Si la hipotensión no mejora, repetir la dosis a los 5 minutos (Pablo, 2003a).
- b) 0,1-0,25 mg/kg en bolo IV (Mazzaferro, 2005).
- c) 0,1 mg/kg IV; corta duración de acción (5-15 minutos) (Dodam, 2005).

FELINOS:

Para el tratamiento del broncoespasmo:

 a) Como tratamiento de emergencia: 2-5 mg oral (McKiernan, 1992). Para el tratamiento de la incontinencia urinaria con respuesta a los agentes adrenérgicos:

- a) 2-4 mg (dosis total) oral cada 8 horas (Labato, 1994).
- b) 2-4 mg/kg oral cada 6-12 horas o 2-4 mg (dosis total) oral cada 8 horas (Bartges, 2003a).
- c) 2-4 mg por gato oral cada 8-12 horas (Polzin, 2005c).

Controles

- Efectividad clínica.
- Efectos adversos (véase lo ya descrito).

Información al cliente

- Para que esta droga sea efectiva, se debe administrar siguiendo las instrucciones del veterinario; una dosis errónea puede anular sus efectos. Puede llevar varios días para observar los beneficios completos.
- Contactar con el veterinario si el animal muestra cambios en su conducta (inquietud, irritabilidad) o si persiste o aumenta la incontinencia.

Ouímica/Sinónimos

El sulfato de efedrina, un alcaloide simpaticomimético, se presenta como cristales o polvo blanco, fino e inodoro. Aproximadamente 770 mg son solubles en 1 ml de agua. El producto inyectable disponible en el comercio tiene un pH de 4,5-7.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos con sulfato de efedrina deben guardarse en envases herméticos resistentes al paso de la luz, y a temperatura ambiente, a menos que se reciban instrucciones en contrario.

Cuando se lo usa por vía parenteral, el sulfato de efedrina suele administrarse directamente, sin diluir.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Efedrina, sulfato de (cápsulas): 25 mg; genérico (West-Ward); (producto de venta libre).

Efedrina, sulfato de (inyectable): 50 mg/ml en frascos de 1 ml, y en ampollas de 1 ml libres de conservantes; genérico; (Rx).

En los EE.UU. el sulfato de efedrina se clasifica como fármaco de lista 1 (drogas que pueden ser usadas como precursores para la elaboración de metanfetaminas) y en algunos estados puede ser una sustancia controlada o puede tener algunas restricciones para su venta. Estar alerta respecto a las personas que desean comprar este medicamento.

EMODEPSIDA + PRAZIQUANTEL

Profender®

ANTIPARASITARIO TÓPICO (CONTRA NEMATODOS Y CESTODOS)

Consideraciones al recetar

- Cestocida y nematocida tópico, aprobado para su uso en gatos.
- Parece ser seguro en gatos de >1 kg y al menos 8 semanas de edad.
- Aplicar sobre el dorso del cuello del gato; no permitir que el paciente u otro gato lama el área de aplicación durante un mínimo de I hora.

Usos/Indicaciones

La solución tópica con emodepsida y praziquantel (*Profender®*) está indicada para el tratamiento y el control de las infecciones por anquilostomas causadas por *Ancylostoma tubaeforme* (formas adultas, adultas inmaduras y larvas de 4º estadio), infecciones por parásitos redondos provocadas por *Toxocara cati* (forma adultas y larvas de 4º estadio) e infecciones por parásitos chatos causadas por *Dipylidium caninum* (formas adultas) y *Taenia taeniformis* (formas adultas) en gatos.

Farmacología/Acciones

La emodepsida tiene un modo de acción único en comparación con otros antiparasitarios. La droga se une a nivel presináptico en la unión neuromuscular a un receptor similar a una latrofilina; esto conduce a un aumento de los niveles intracelulares de calcio y diacilglicerol. Al final de la cascada de la señal de transducción, las vesículas que contienen el neuropéptido inhibitorio se fusionan con las membranas presinápticas. Los neuropéptidos inhibitorios tales como PF1 y/o PF2 son posteriormente liberados hacia la hendidura sináptica, lo cual estímula a los receptores postsinápticos y provoca una inhibición del bombeo faríngeo y la locomoción de los nematodos. El resultado final es la parálisis fláccida y la muerte del parásito.

El mecanismo de acción exacto del praziquantel contra los cestodos no ha sido determinado, pero puede ser el resultado de la interacción con los fosfolípidos presentes en el tegumento que causa el flujo de iones de sodio, potasio y calcio. En bajas concentraciones in vitro, la droga parece que impide la función de succión y estimula la motilidad del parásito. En altas concentraciones in vitro, el praziquantel aumenta la contracción (en concentraciones muy altas de manera irreversible) de la estróbila de los parásitos (cadena de proglótidos). Además, causa la vacuolización focal irreversible con la subsecuente desintegración de los cestodos en sitios específicos del integumento del parásito.

Farmacocinética

Luego de la aplicación dérmica del producto (*Profender®*) en gatos, éste es absorbido a través de la piel hacia la circulación sistémica. La absorción de ambos ingredientes activos a través de la piel es relativamente rápida, y se detectan concentraciones séricas dentro de las 2 horas para la emodepsida y dentro la hora para el praziquantel. Las concentraciones máximas se producen en unas 6 horas para el praziquantel y en alrededor de 2 horas para la emo-

depsida. Después de una sola aplicación, ambas drogas fueron detectables hasta 28 días posaplicación.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En el prospecto, no se mencionan contraindicaciones absolutas para el uso de este producto en felinos. Sin embargo, no se ha evaluado su empleo seguro en gatos de menos de 8 semanas de edad o que pesan <1 kg, en animales reproductores, durante la preñez o en hembras en lactancia. Usar con cuidado en gatos enfermos, débiles o positivos a dirofilarias cardíacas.

Efectos adversos

En estudios de eficacia realizados previo a la aprobación del producto, los efectos colaterales más comunes fueron dérmicos y gastrointestinales. En pruebas a campo, las reacciones adversas informadas por los propietarios de los gatos incluyeron lamido y excesivo acicalamiento (3%), rascado en el sitio de aplicación (2,5%), salivación (1,7%), letargia (1,7%), alopecia (1,3%), agitación/nerviosismo (1,2%), vómitos (1%), diarrea (0,5%), irritación ocular en tres gatos (0,5%), irritación respiratoria (0,2%) y agitación/temblores (0,2%). Todas las reacciones adversas fueron autolimitantes. Las siguientes consecuencias adversas fueron informadas voluntariamente durante el uso posterior a la aprobación en mercados extranjeros: reacción en el sitio de aplicación (pérdida de pelo, dermatitis, piodermia, edema y eritema), salivación, prurito, letargia, vómitos, diarrea, deshidratación, ataxia, pérdida del apetito, edema facial, parálisis de los miembros posteriores, convulsiones, hiperestesia, movimientos involuntarios y muerte.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha evaluado su uso seguro en gatos reproductores, durante la preñez o en gatas en lactación. Estudios realizados en animales de laboratorio (ratas, conejas) sugieren que la emodepsida puede interferir con el desarrollo fetal en esas especies.

Sobredosificación/Toxicidad

La dosis oral de 200 mg/kg de emodepsida fue tolerada por ratas sin que se observara mortalidad. La DL50 oral en ratas es >500 mg/kg; en ratones es >2500 mg/kg. La dosis de emodepsida que provoca toxicidad dérmica aguda en ratas es alta; una dosis de 2000 mg/kg fue tolerada sin que se presentara mortalidad.

El praziquantel tiene un amplio margen de seguridad. En ratas o ratones, la DL50 oral es de al menos 2 g/kg. Una DL50 oral no pudo ser determinada en los perros, ya que a dosis mayores a 200 mg/kg la droga produce vómitos. La dosis parenteral de 50-100 mg/kg en gatos causó ataxia y depresión transitoria. La dosis inyectable de 200 mg/kg fue letal en gatos.

Gatitos de unas 8 semanas de edad fueron tratados en forma tópica con el producto combinado, usando una dosis equivalente de hasta 5 veces la recomendada a intervalos de 2 semanas. En unos pocos animales del grupo que recibió la dosis igual a 5 veces la recomendada se observaron signos clínicos de salivación y/o temblores transitorios, efectos que fueron autolimitantes.

Gatos de 7-8 meses de edad tratados con la solución tópica a dosis equivalente a 10 veces la recomendada presentaron desarrollo transitorio de salivación, temblores y letargia.

En estudios en los que el producto fue administrado por vía oral en gatos se observó salivación, vómitos, anorexia, temblores, respiración anormal y ataxia. Los efectos adversos en todos esos animales se resolvieron sin tratamiento.

Interacciones medicamentosas

No se han documentado interacciones medicamentosas para este producto pero se ha informado que la emodepsida es un sustrato para la glucoproteína P. Su uso conjunto con otros agentes considerados sustrato o inhibidores de la glucoproteína P (por ej., ivermectina, eritromicina, prednisolona, ciclosporina) podría causar interacciones medicamentosas.

Posologías

FELINOS:

Para las indicaciones aprobadas:

a) Dosis mínima: 3 mg/kg de emodepsida y 12 mg/kg de praziquantel aplicados sobre la piel en el dorso del cuello como una única dosis tópica. No debería ser necesario efectuar una segunda aplicación. Si ocurre una reinfección, el producto puede ser nuevamente aplicado después de 30 días (Información en el prospecto; Profender® - Bayer).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

- No aplicar sobre piel lesionada o si el pelo está húmedo.
- No aplicar sobre la boca o el ojo del gato, ni permitir que éste lama el sitio de aplicación durante un lapso mínimo de 1 hora. La exposición oral puede causar salivación y vómitos; el tratamiento en la base de la cabeza minimizará la oportunidad de ingestión durante la conducta de acicalamiento.
- En los hogares con múltiples mascotas, mantener los animales separados para evitar el lamido sobre las zonas de aplicación.
- No apto para uso humano. Mantener fuera del alcance de los niños. Para prevenir su ingestión accidental, los niños deben evitar el contacto con el sitio de aplicación durante un lapso de 24 horas, mientras el producto se absorbe. Las mujeres embarazadas y aquellas que pueden estarlo deben evitar el contacto directo con este producto, o utilizar guantes descartables mientras lo aplican.

Química/Sinónimos

La emodepsida es un ciclooctadepsipéptido de 24 miembros Nmetilado, que consiste en cuatro residuos alternados de Nmetil-L-leucina, dos residuos de D-lactato y dos residuos de Dfenilacetato.

El praziquantel se presenta como un polvo cristalino blanco, higroscópico, de sabor amargo, inodoro o con suave olor. Es muy poco soluble en agua y libremente soluble en alcohol.

El praziquantel también se conoce como EMBAY-8440 o praziquantelum.

Almacenamiento/Estabilidad

El producto se debe mantener a una temperatura de hasta 25 °C; no permitir su congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Emodepsida (al 1,98% peso/peso; 21,4 mg/ml) y praziquantel (7,94% peso a peso; 85,8 mg/ml) en solución tópica en tubos de 0,35 ml (gatos de 1-2,5 kg), 0,7 ml (gatos de >2,5-5 kg) y 1,12 ml (gatos de >5-8 kg); Profender® (Bayer); (Rx). Aprobado para su uso en gatos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

ENALAPRIL, MALEATO ENALAPRILATO

Enacard®, Vasotec®

INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

Consideraciones al recetar

- Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina para uso veterinario y humano, empleado principalmente como un vasodilatador en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o la hipertensión; también puede ser beneficioso en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica o las nefropatías perdedoras de proteínas.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a los inhibidores de la ECA.
- Precaución: preñez, insuficiencia renal (puede ser necesario reducir la dosis), hiponatremia, insuficiencia coronaria o cerebrovascular, anormalidades hematológicas preexistentes o enfermedades vasculares del colágeno (por ej., lupus eritematoso sistémico).
- Efectos adversos: molestias gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea); podría provocar debilidad, hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia.

Usos/Indicaciones

En la actualidad, el principal uso del enalapril/enalaprilato en medicina veterinaria es como vasodilatador en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Estudios recientes han demostrado que el enalapril, en particular cuando se usa junto con furosemida, mejora la calidad de vida en los perros con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no está claro si tiene un efecto significativo sobre el tiempo de sobrevida. También puede ser beneficioso en el tratamiento de los efectos asociados con la enfermedad cardíaca valvular (regurgitación mitral) y los desvíos vasculares de izquierda a derecha. Se está investigando el uso de la droga como tratamiento adyuvante para la insuficiencia renal crónica y las nefropatías perdedoras de proteínas.

A pesar de que los inhibidores de la ECA son el eje terapéutico principal para la hipertensión en las personas, no han sido particularmente útiles para el tratamiento de dicha afección en perros y gatos.

Farmacología/Acciones

El enalapril se convierte en el hígado a su compuesto activo, el enalaprilato. Éste impide la formación de angiotensina II (un potente vasoconstrictor) al competir con la angiotensina I por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Esta última tiene mucha más afinidad por el enalaprilato que por la angiotensina I. Debido a que las concentraciones de angiotensina II disminuyen, la secreción de aldosterona se reduce y la actividad de la renina plasmática aumenta.

Los efectos cardiovasculares del enalaprilato en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva incluyen disminución de la resistencia periférica total, la resistencia vascular pulmonar, las presiones arterial media y atrial derecha, y la presión de llenado ventricular derecho; no hay cambios (ni disminución) en la frecuencia cardíaca; y se observa aumento en el índice cardíaco, el volumen

minuto, la descarga sistólica y la tolerancia al ejercicio. El flujo sanguíneo renal puede estar aumentado con pocos cambios en el flujo sanguíneo hepático. En los animales con enfermedad glomerular, es más probable que los inhibidores de la ECA disminuyan la proteinuria y ayuden a preservar la función renal.

Farmacocinética

El enalapril/enalaprilato tiene diferentes propiedades farmacocinéticas que el captopril en los perros. Posee un inicio de acción más lento (4-6 horas) pero una duración de acción más prolongada (12-14 horas). En las personas, el enalapril se absorbe bien después de la administración oral, pero no sucede lo mismo con el enalaprilato. La biodisponibilidad de una dosis oral es, aproximadamente, 60%. Tanto el enalapril como el enalaprilato se distribuyen escasamente en el SNC y alcanzan la leche en cantidades traza. El enalaprilato atraviesa la placenta. En las personas, la vida media del enalapril es de unas 2 horas; la del enalaprilato es de unas 11 horas. Estas vidas medias se ven aumentadas en los pacientes con insuficiencia renal o grave insuficiencia cardíaca congestiva.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El enalaprilato está contraindicado en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a los inhibidores de la ECA. Debe usarse con cuidado y bajo estrecha supervisión en pacientes con insuficiencia renal, pudiéndose requerir una disminución de la dosis.

El enalaprilato también debe utilizarse con cautela en pacientes con hiponatremia o depleción de sodio, insuficiencia coronaria o cerebrovascular, alteraciones hermatológicas preexistentes o enfermedades vasculares del colágeno (por ej., lupus eritematoso sistémico). Los pacientes con grave insuficiencia cardíaca congestiva deben ser controlados muy de cerca durante el inicio del tratamiento.

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos del enalapril/enalaprilato en perros incluye, principalmente, alteraciones gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea). Es posible observar debilidad, hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia. Debido a que carece de un grupo sulfidrilo (a diferencia del captopril), hay menos posibilidad de que ocurran reacciones inmunomediadas, pero en las personas se ha descrito la presentación de erupciones cutáneas, neutropenia y agranulocitosis. En las personas, los inhibidores de la ECA provocan tos, pero esto rara vez ocurre en los perros y gatos.

Seguridad en reproducción y lactancia

El enalapril atraviesa la placenta. Dosis altas en roedores han causado disminución de los pesos fetales y aumento de las tasas de mortalidad neonatal y materna; no se han documentado efectos teratogénicos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), el enalapril se clasifica dentro del grupo D. (Contraindicada. Estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

El enalapril/enalaprilato se excreta en la leche. No se puede asumir un uso seguro durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, una dosis de 200 mg/kg fue letal, pero 100 mg/kg no lo fue. En situaciones de sobredosis, el principal punto a conside-

rar es la hipotensión; se recomienda llevar a cabo un tratamiento de sostén-con expansión de volumen utilizando solución salina normal, a los efectos de corregir la presión sanguínea. Debido a la prolongada duración de acción de la droga, se pueden necesitar un control y un período de tratamiento prolongados. Una sobredosis reciente debe ser manejada por medio de procedimientos de vaciamiento intestinal cuando sea requerido.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo enalapril/enalaprilato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES ANTIDIABÉTICOS (insulina, agentes orales). Posible aumento del riesgo de hipoglucemia; se recomienda aumentar los controles.
- DIURÉTICOS (por ej., furosemida, hidroclorotiacida). Posible aumento de los efectos hipotensivos; algunos veterinarios recomiendan reducir la dosis de furosemida (en un 25-50%) cuando se agrega enalapril o benacepril en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (por ej., espironolactona, triamtereno). Aumentan los efectos hiperpotasémicos; se recomienda mayor control sobre la concentración sérica de potasio.
- OTROS HIPOTENSORES. Posible aumento de los efectos hipotensores.
- LITIO. Posible aumento de los niveles séricos de litio; se requiere un mayor control.
- AINE. Pueden reducir los efectos antihipertensivos o los hemodinámicos positivos del enalapril; pueden aumentar el riesgo de reducción de la función renal.
- SUPLEMENTOS CON POTASIO. Aumento del riesgo de hiperpotasemia.

Consideraciones de laboratorio

■ Cuando se utiliza el yodohipurato de sodio (I123 o I124) o pententato de tecnecio Tc99 para la obtención de imágenes renales en pacientes con estenosis de la arteria renal, los inhibidores de la ECA pueden causar una disminución reversible en la localización y la excreción de estos agentes en el riñón afectado, lo cual conduce a confusión en la interpretación de la prueba.

Posologías

■ CANINOS:

- a) Como un vasodilatador en la insuficiencia cardíaca: 0,5 mg/kg oral, 2 veces por día (Kittleson, 2000).
- b) Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca: 0,5 mg/kg, 1 vez por día (en un primer momento) con o sin alimento. Si la respuesta es inadecuada, aumentar a 0,5 mg/kg 2 veces por día (Prospecto del producto; Enacard® - Merial).

Para el tratamiento advuvante de la enfermedad glomerular:

- a) Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad glomerular: 0,5 mg/kg oral cada 12-24 horas (Grauer y DiBartola, 2000).
- b) Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad glomerular/proteinuria: 0,5 mg/kg oral 1 vez por día. Si no hay reducción de la proteinuria después de 2-4 semanas, aumentar la dosificación a 2 veces por día (Vaden, 2003).

Como tratamiento adyuvante para los ureterolitos:

a) 0,25-0,5 mg/kg oral cada 12-24 horas; podría reducir la expansión y la fibrosis intersticiales (Lulich, 2006).

E FELINOS

Como vasodilatador en la insuficiencia cardíaca:

- a) En un primer momento, 0,25 mg/kg cada 12-24 horas (DeLellis y Kittleson, 1992).
- b) 0,25-0,5 mg/kg (alrededor de 1,25-2,5 mg por gato) oral 1 vez por día cada 24 horas (Meurs, 2006d).
- c) 0,5 mg/kg oral 1 vez por día (2 veces por día, si es necesario) (Ware y Keene, 2000).

Para la proteinuria y la hipertensión en la enfermedad renal

a) 0,25 mg/kg oral 1 vez por día a 0,5 mg/kg oral, 2 veces por día; rara vez más (Polzin, 2006).

HURONES:

Para el tratamiento adyuvante para la insuficiencia cardíaca:

- a) 0,5 mg/kg oral 1 vez día por medio cada 48 horas, en un primer momento, y se puede aumentar hasta 1 vez por día si es tolerado. Disolver la tableta en agua destilada y agregar metilcelulosa (por ej., Ora-Plus®) y jarabe de cerezas para dar sabor (Hoeffer, 2000).
- b) Para la cardiomiopatía dilatada: 0,25-0,5 mg/kg oral 1 vez por día o día por medio (Williams, 2000).

AVES:

Para el tratamiento adyuvante en la insuficiencia cardíaca:

a) 0,125 mg/kg oral 2-3 veces por día (Pees, Kuhring v col., 2006).

Controles

- Signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Concentración sérica de electrólitos, creatinina, NUS y proteínas en orina.
- Hemograma completo (con recuento diferencial); controles periódicos.
- Presión sanguínea (si el paciente presenta hipertensión o signos clínicos asociados con hipotensión).

Información al cliente

- Puede ser administrado con alimento o sin él.
- No detener ni reducir abruptamente el tratamiento sin la aprobación del veterinario.
- Contactar con el veterinario si los vómitos o la diarrea persisten o son graves, o si el estado del animal se deteriora.

Química/Sinónimos

El maleato de enalapril y el enalaprilato, son inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y están estructuralmente relacionados con el captopril. El enalapril es una prodroga y es convertida in vivo por el hígado a enalaprilato. El maleato de enalapril se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino; 25 mg son solubles en 1 ml de agua. El enalaprilato se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino y es ligeramente soluble en agua.

El maleato de enalapril también se conoce como: enalaprili maleas y MK-421; hay muchas marcas comerciales. El enalaprilato también puede ser conocido como ácido enalaprílico, MK-422, Enacard®, Glioten®, Lotrial®, Pres®, Renitec®, Reniten®, Vasotec® y Xanef®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas disponibles en el comercio deben almacenarse a temperaturas inferiores a 30 °C en envases herméticos. Cuando se guardan en la forma apropiada, las tabletas tienen una fecha de vencimiento de 30 meses después de la fecha de elaboración.

El enalaprilato inyectable debe conservarse a una temperatura inferior a 30 °C. Después de la dilución en dextrosa al 5% en agua, solución salina normal o dextrosa al 5% en solución lactada de Ringer, el producto es estable hasta 24 horas a temperatura ambiente. El enalaprilato es **incompatible** con anfotericina B o fenitoína sódica. Muchos otros medicamentos son compatibles con el enalaprilato en varias concentraciones. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar las referencias especializadas o a farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Enalapril, maleato de (tabletas): 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg; *Enacard*® (Merial); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Enalapril, maleato de (tabletas): 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg; *Vasotec*® (Biovail); genérico; (Rx).

Enalaprilato, (inyectable para uso IV) equivalente a 1,25 mg/ml en frascos de 1 y 2 ml; genérico; (Rx).

ENOXAPARINA SÓDICA

Lovenox®

ANTICOAGULANTE

Consideraciones al recetar

- Heparina de bajo peso molecular (fraccionada) que puede ser útil para el tratamiento o la prevención de la enfermedad tromboembólica.
- ▶ Inhibe de manera preferencial al factor Xa y sólo tiene un mínimo impacto sobre la trombina y los tiempos de coagulación (TT o TTPA).
- ▶ El desarrollo de hemorragia en poco probable pero posible.
- Debe ser administrada por vía SC, posiblemente cada 6 horas.
- ▶ El costo es un punto a considerar, en particular en los perros de gran talla y los caballos.

Usos/Indicaciones

La enoxaparina puede ser útil para la prevención o el tratamiento de la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar. Recientes trabajos sobre farmacocinética en perros y gatos, dieron lugar a preguntas acerca de si la droga puede ser administrada con practicidad y efectividad por largo plazo. En las personas, también está indicada para la prevención de las complicaciones isquémicas asociadas con la angina inestable y el infarto de miocardio sin ondas Q.

Farmacología/Acciones

Por medio de la unión y la aceleración de la antitrombina III, las

heparinas de bajo peso molecular favorecen la inhibición del factor Xa y la trombina. La posible ventaja de usar estos productos sobre las heparinas estándares (no fraccionadas) es que las primeras inhiben preferencialmente al factor Xa; sólo una mínima cantidad ejerce acción sobre la trombina y los tiempos de coagulación (TT y TTPA).

Farmacocinética

En los perros, después de la administración SC, la enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de menor duración que en las personas y, probablemente, deba ser administrada con mayor frecuencia.

En los gatos, la droga parece tener una duración de actividad (anti-Xa) mucho más corta que en las personas y para mantener niveles terapéuticos de actividad anti-Xa de 0,5-1 UI/ml se requiere 1,5 mg/kg SC cada 6 horas de enoxaparina (Alwood, Downend y col., 2007).

Después de la inyección SC, en las personas, la enoxaparina se absorbe con rapidez, mostrando una biodisponibilidad del 92%, aproximadamente; los niveles plasmáticos (actividad) máximos se presentan en 3-5 horas. La actividad anti-Xa persiste durante un lapso de hasta 24 horas y, por lo general, la droga debe ser administrada 1-2 veces por día. La enoxaparina se metaboliza en el hígado y se excreta por orina, como droga sin modificar y como metabolitos; la vida media de eliminación es de alrededor de 4-5 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La enoxaparina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga u otras heparinas de bajo peso molecular, a la heparina o a los productos porcinos. La enoxaparina se debe usar con cuidado en pacientes con significativa disfunción renal, ya que podría ocurrir acumulación de la droga.

No administrar por vía IM o IV; la enoxaparina debe ser aplicada sólo por vía SC profunda. La enoxaparina no puede ser utilizada de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular, ni con la heparina sódica, debido a que las dosis difieren entre sí.

Efectos adversos

En las personas, los efectos adversos no ocurren con frecuencia; la hemorragia es una posibilidad y ha sido informada hasta en el 13% de los pacientes en un estudio. También se ha documentado la formación de hematomas en el sitio de inyección, anemia, trombocitopenia, náuseas y fiebre.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Si se necesita tratamiento, se puede administrar sulfato de protamina por vía IV lenta. Un mg de sulfato de protamina puede inhibir los efectos de 1 mg de enoxaparina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo enoxaparina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOAGULANTES ORALES (warfarina). Aumenta el riesgo de hemorragia.
- INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA (aspirina, clopidogrel). Aumentan el riesgo de hemorragia.
- AGENTES TROMBOEMBOLÍTICOS. Aumentan el riesgo de hemo-

Consideraciones de laboratorio

■ Las heparinas de bajo peso molecular puede causar aumentos asintomáticos y completamente reversibles de AST y ALT; rara vez se observa un incremento de la bilirrubina en estos pacientes. Por lo tanto, se deben interpretar estos resultados con cuidado; el aumento no necesariamente indica daño ni disfunción hepática.

Posologías

CANINOS:

a) La dosis de 0,8 mg/kg SC cada 6 horas al parecer es efectiva y mantiene un nivel terapéutico constante de efecto anti-Xa en perros normales (Lunsford, Mackin y col., 2005).

FELINOS:

- a) En los gatos, la duración de actividad (anti-Xa) asociada con las heparinas de bajo peso molecular parece mucho más corta que la observada en las personas; para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 0,5-1 UI/ml se requiere una dosis de 1,5 mg/kg SC cada 6 horas de enoxaparina (Alwood, Downend y col., 2007).
- b) Para la embolia cardiogénica: el protocolo actualmente recomendado es 1-1,5 mg/kg SC cada 12-24 horas (Hogan, 2006).

EQUINOS:

a) No hay publicaciones de dosis recomendadas en el momento de escribir esta monografía. Un estudio (Schwarzwald, Feige y col., 2002) que investigó las variables farmacocinéticas de la enoxaparina en caballos demostró que la droga tiene una actividad similar (efecto, duración) a la que se presenta en las personas, y las inyecciones SC 1 vez por día pueden ser útiles para el tratamiento anticoagulante.

Controles

- Hemograma completo (con recuento plaquetario); datos basales y durante el tratamiento.
- Análisis de orina.
- Sangre oculta en materia fecal.
- Las pruebas de coagulación de rutina (TTPA, TP) no suelen ser sensibles y, por lo general, no son requeridas.
- Actividad del factor Xa (disponible en el Laboratorio de Coagulación de la Universidad de Cornell). Puede ser útil, en particular si ocurre hemorragia o si el paciente tiene disfunción renal.

Información al cliente

- Si esta droga va a ser usada en un paciente ambulatorio, los clientes deben ser instruidos para aplicar la inyección SC en la forma apropiada. Si no se usan las jeringas prellenadas, usar una jeringa para insulina o tuberculina con aguja de pequeño calibre (27G).
- Los clientes deben informar de inmediato cualquier signo asociado con hemorragia o trombosis pulmonar.
- Los clientes deben comprender que si no usan la droga en forma regular (como está prescrito), se pueden formar coágulos.

Químicos/Sinónimos

La enoxaparina sódica, una heparina de bajo peso molecular, se obtiene por la despolimerización alcalina de la heparina derivada de la mucosa intestinal del cerdo. El peso molecular promedio es de 4500 y varía entre 3500 y 5500 (la heparina sódica tiene un peso molecular de unos 12.000); 1 mg de enoxaparina equivale a 100 UI de anti-factor Xa.

La enoxaparina sódica también se conoce como: enoxaparinum natricum, PK-10169, RP-54563, Clexane®, Decipar®, Klexane®, Lovenox®, Plaucina® y Trombenox®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La formulación inyectable disponible en el comercio debe almacenarse a temperatura ambiente (25 °C, 77 °F); se permite su traslado a una temperatura de 15-30 °C (59-86 °F).

Un estudio demostró que la dilución de 100 mg/ml de la solución disponible en comercios con agua estéril a 20 mg/ml fue estable durante 4 semanas cuando fue guardada en un frasco de vidrio o en jeringas plásticas a temperatura ambiente o refrigerada (Dager, Gosselin y col., 2004).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Enoxaparina sódica (inyectable): 30 mg/0,3 ml, 40 mg/0,4 ml, 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml, 120 mg/0,8 ml y 150 mg/1 ml, en ampollas o jeringas prellenadas libres de conservantes; 300 mg/3 ml conteniendo 15 mg/ml de alcohol bencílico en frascos multidosis de 3 ml; Lovenox®; (Rx).

ENROFLOXACINA

Baytril®

ANTIBIÓTICO FLUOROQUINOLONA

Consideraciones al recetar

- ▶ Antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas para uso veterinario por vía oral y parenteral, efectivo contra varios patógenos; no es eficaz contra anaerobios.
- ▶ En los perros, la biodisponibilidad oral es mejor que la de la ciprofloxacina.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad; relativamente contraindicada en animales jóvenes en crecimiento, debido al desarrollo de alteraciones cartilaginosas.
- La FDA prohíbe su uso fuera de aprobación en animales productores de alimento.
- Precaución: insuficiencia hepática o renal, y deshidratación.
- ▶ En gatos no se recomienda una dosis superior a 5 mg/kg/día; puede causar ceguera.
- ▶ Efectos adversos: malestar gastrointestinal, estimulación del SNC, cristaluria o hipersensibilidad; la administración IV puede ser muy riesgosa en los pequeños animales.
- ▶ La administración oral (a perros/gatos) debe ser llevada a cabo, preferiblemente, con el estómago vacío (a menos que se produzcan vómitos).
- ▶ Interacciones medicamentosas.
- No debe ser usada en personas (efectos sobre el SNC).

Usos/Indicaciones

La enrofloxacina está aprobada para su uso en perros y gatos (sólo por vía oral) para el manejo de enfermedades asociadas con bacterias susceptibles a la enrofloxacina. Debido a que la dosis en gatos se restringe a 5 mg/kg, la enrofloxacina se emplea en esta especie sólo para las infecciones bacterianas más susceptibles. También fue aprobado su uso en bovinos (no en ganado lechero ni terneros destinados a consumo).

Farmacología/Acciones

La enrofloxacina es un agente bactericida. Su actividad bactericida depende de la concentración alcanzada, y la muerte de las bacterias susceptibles ocurre dentro de los 20 a 30 minutos de la exposición. La enrofloxacina tiene un efecto posantibiótico significativo, tanto para bacterias gramnegativas como grampositivas y es activa tanto en la fase estacionaria como en la de crecimiento de la replicación bacteriana.

Se cree que su mecanismo de acción es por la inhibición de la ADN-girasa bacteriana (una topoisomerasa tipo II), que impide así el enrollamiento y la síntesis de la cadena de ADN.

Tanto la enrofloxacina como la ciprofloxacina tienen un espectro de acción similar. Estos agentes tienen buena actividad contra muchos bacilos y cocos gramnegativos, incluyendo a la mayoría de las especies y cepas de Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, E. coli, Enterobacter, Campilobacter, Shigella, Salmonella, Aeromonas, Haemophilus, Proteus, Yersinia, Serratia y Vibrio. De las quinolonas disponibles en el comercio en la actualidad, la ciprofloxacina y la enrofloxacina tienen la concentración inhibitoria mínima más baja para la mayoría de estos patógenos. Otros microorganismos que suelen ser susceptibles son Brucella spp, Chlamydia trachomatis, estafilococos (incluyendo las cepas productoras de penicilinasa y las resistentes a la meticilina), Mycoplasma y Mycobacterium spp (no para el agente etiológico de la enfermedad de Johne).

Las fluoroquinolonas tienen actividad variable contra la mayoría de los estreptococos y no suelen recomendarse para estas infecciones. Estas drogas tienen actividad débil contra la mayoría de los anaerobios y son inefectivas en el tratamiento de las infecciones anaeróbicas.

El desarrollo de resistencia bacteriana es un punto a considerar en la actualidad, ya que en muchos casos se aísla *Pseudomonas aeruginosa* resistente a la enrofloxacina. La resistencia ocurre por mutación, en particular con *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter* y enterococos, pero no se cree que ocurra la resistencia mediada por plásmidos.

Farmacocinética

La enrofloxacina se absorbe bien después de la administración oral en la mayoría de las especies. En los perros, la biodisponibilidad de la enrofloxacina (aproximadamente el 80%) es alrededor del doble que la de la ciprofloxacina posterior a la administración oral. Se informa que el 50% de la concentración máxima se logra 15 minutos después de suministrar la droga y los niveles máximos se alcanzan en 1 hora posadministración. La presencia de alimento en el estómago puede demorar la absorción, pero no la extensión de ésta. En las ovejas, la enrofloxacina administrada por vía oral tiene una biodisponibilidad aproximada de 65-75%.

La enrofloxacina se distribuye por todo el cuerpo. El volumen de distribución en caninos es, aproximadamente, 3-4 L/kg. En el perro, sólo alrededor del 27% está unido a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones más altas se encuentran en la bilis, los riñones, el hígado, los pulmones y el aparato reproductivo (incluyendo el líquido y el tejido prostáticos). La enrofloxacina se concentra en los macrófagos. También se alcanzan niveles terapéuticos en hueso, líquido sinovial, piel, músculo, humor acuoso y líquido pleural. En el líquido cefalorraquídeo se presentan bajas concentraciones; los niveles alcanzan sólo el 6-10% de aquellos encontrados en suero. En los bovinos, el volumen de distribución es alrededor de 1,5 L/kg y en la oveja 0,4 L/kg.

La enrofloxacina se elimina tanto por vía renal como por mecanismos no renales. Aproximadamente el 15-50% de la droga se excreta sin cambios por orina, tanto por secreción tubular como por filtración glomerular. La enrofloxacina se metaboliza a varios metabolitos, la mayoría de los cuales son menos activos que el compuesto original. Aproximadamente el 10-40% de la enrofloxacina circulante se metaboliza a ciprofloxacina en la mayoría de las especies, incluyendo a las personas, los perros, los gatos, los caballos adultos, los bovinos, las tortugas y las serpientes. Los potrillos, los cerdos y algunos lagartos no convierten, aparentemente, una gran cantidad de enrofloxacina (si es que lo hacen) a ciprofloxacina. Estos metabolitos son eliminados tanto por orina como por heces. Debido a la forma dual de eliminación (renal y hepática), los pacientes con un grave deterioro de la función renal pueden tener una vida media ligeramente prolongada y niveles séricos más altos, pero no se requiere un ajuste de dosis. La vida media de eliminación aproximada en varias especies es: 4-5 horas en perros, 6 horas en gatos, 1,5-4,5 horas en ovejas, 5-6 horas en caballos, 18 horas en tortugas y 55 horas en cocodrilos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La enrofloxacina está contraindicada en perros de razas pequeñas a medianas entre los 2 y los 8 meses de edad. Se ha observado el desarrollo de cambios similares a "burbujas" en los cartílagos articulares cuando la droga fue administrada en una dosis equivalente a 2-5 veces la recomendada durante 30 días, aunque los signos clínicos sólo han sido vistos con dosis 5 veces la recomendada. Para evitar el daño cartilaginoso, los perros de razas grandes y gigantes pueden necesitar esperar más tiempo que los 8 meses recomendados para poder recibir esta droga, ya que pueden seguir evidenciando una fase de crecimiento rápido aún después de esa edad. Las quinolonas están contraindicadas en pacientes hipersensibles a tales drogas.

Debido a que la ciprofloxacina ha causado en ocasiones cristaluria en las personas, no se debe permitir que los animales se deshidraten durante el tratamiento con criprofloxacina o enrofloxacina. Esta última puede causar estimulación del SNC y debe ser usada con cautela en aquellos pacientes con desórdenes convulsivantes. Los pacientes con grave deterioro de la función renal o hepática pueden requerir un ajuste de la dosis para evitar la acumulación de la droga.

El uso de los productos inyectables para caninos o bovinos en gatos o la administración a perros por otras vías parenterales no aprobadas (IV o SC) es controvertido y puede conducir al desarrollo de importantes efectos adversos. La administración parenteral en gatos a una dosis inferior a 5 mg/kg causó toxicidad oftálmica (ceguera). Debido al alto pH (aproximadamente, 11) de la solución, la administración SC en cualquier especie puede causar dolor y daño tisular. Si se administra en perros por vía IV rápida o sin diluir, hay un mayor riesgo de presentación de arritmias cardíacas, hipotensión, vómitos y desgranulación de mastocitos (con liberación de histamina u otros mediadores).

Se ha descrito, de manera anecdótica, el uso extrarrótulo del producto IM en perros a 22,7 mg/ml (solución al 2,27%) dilui-

do en relación 1:1 a 1:10 con cloruro de sodio al 0,9% para administración IV lenta (en un lapso no inferior a 10 minutos; algunos lo dan en 30-45 minutos). Sin embargo, la rápida absorción de la enrofloxacina administrada por vía IM en perros (niveles máximos alcanzados en 30 minutos) pone en duda la necesidad de usar esta vía de administración no aprobada (IV). La enrofloxacina invectable no debe ser mezclada ni tomar contacto con cualquier solución IV que contenga magnesio (por ej., Normosol-R y Plasmalyte-R, -A o -56), ya que se ha documentado morbimotalidad secundaria a microprecipitados alojados en los pulmones del paciente. La dilución y el uso extrarrótulo en pequeños animales de productos para grandes animales (100 mg/ml; solución al 10%) a través de cualquier vía deben ser desalentados.

La enrofloxacina no debe ser usada en las personas; puede causar alucinaciones, sueños vívidos y dolores de cabeza.

Con la excepción de las posibles anormalidades cartilaginosas en los animales jóvenes (véase Contraindicaciones), el perfil de efectos adversos de la enrofloxacina suele limitarse a alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia). En los perros, se han informado, de manera poco frecuente, elevación de las enzimas hepáticas, ataxia, convulsiones, depresión, letargia y nerviosismo. Podrían ocurrir reacciones de hipersensibilidad o cristaluria.

En los gatos, se ha informado la presentación de toxicidad ocular en muy pocos casos; este cuadro se caracteriza por midriasis, degeneración retiniana y ceguera. Estos efectos, en general, se observaron con dosis altas (>15 mg/kg) y fue necesario disminuir la dosis recomendada en gatos a un máximo de 5 mg/kg/día. Otros efectos adversos poco frecuentes en felinos pueden incluir: vómitos, anorexia, elevación de las enzimas hepáticas, diarrea, ataxia, convulsiones, depresión/letargia, vocalización y agresión.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de la enrofloxacina en las perras gestantes ha sido investigada. Las perras en servicio, preñadas y en lactación que reciben hasta 15 mg/kg/día no mostraron efectos relacionados con la droga. Sin embargo, debido a los riesgos de alteraciones cartilaginosas en animales jóvenes, no suele recomendarse el uso de fluoroquinolonas durante la preñez a menos que los beneficios del tratamiento superen claramente a los riesgos. Estudios limitados en caninos machos con varias dosis no han mostrado efectos sobre el rendimiento reproductivo de éstos.

La seguridad en gatas en servicio, preñadas o en lactación no ha sido establecida.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que una sobredosis aguda de enrofloxacina en perros produzca signos clínicos más importantes que anorexia o vómitos, pero podrían ocurrir los efectos adversos antes descritos. Los perros que recibieron una dosis igual a 10 veces la recomendada, durante un plazo no inferior a 14 días, sólo desarrollaron vómitos y anorexia. Sin embargo, ocurrió la muerte de algunos perros que recibieron una dosis equivalente a 25 veces la recomendada durante 11 días.

En los gatos, la sobredosis puede causar efectos importantes (ceguera, convulsiones).

Hubo 306 exposiciones a enrofloxacina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animale (APCC-ASPCA; www.apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 277 fueron perros, de los cuales 31 mostraron signos clínicos, y 43 fueron gatos, de los cuales 4 evidenciaron manifestaciones clínicas. Los hallazgos comunes en perros (informados en orden decreciente de frecuencia) incluyeron vómitos, diarrea, convulsiones, ataxia y fasciculación. Los hallazgos registrados en gatos (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron convulsiones, vómitos v ceguera.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ciprofloxacina o enrofloxacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS/PRODUCTOS LÁCTEOS. Los productos que contienen cationes (Mg++, Al+++ o Ca++) pueden unirse a la enrofloxacina y evitar su absorción. Separar la administración de estos productos por, al menos, 2 horas.
- OTROS ANTIBIÓTICOS (aminoglucósidos, cefalosporinas de 3a generación, penicilinas de espectro extendido). Con estos compuestos puede ocurrir sinergismo, pero no es predecible contra algunas bacterias (en particular Pseudomonas aeruginosa). Aunque la enrofloxacina/ciprofloxacina tiene mínima actividad contra anaerobios, el sinergismo in vitro ha sido documentado con clindamicina contra cepas de Peptostreptococcus, Lactobacillus y Bacteroides fragilis.
- CICLOSPORINA. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la nefrotoxicidad y reducir el metabolismo de la ciclosporina (usada por vía sistémica).
- FLUNIXINA. Se ha observado que, en los perros, aumenta el área bajo la curva y la vida media de eliminación de la enrofloxacina y ésta aumenta el área bajo la curva y la vida media de eliminación de la flunixina; se desconoce si otro AINE interactúa con la enrofloxacina en caninos.
- GLIBURIDA. Es posible una hipoglucemia grave.
- HIERRO, CINC (por vía oral). Disminuyen la absorción de la enrofloxacina/ciprofloxacina; separar la administración de estos productos por un período no inferior a 2 horas.
- METOTREXATO. Es posible un aumento de los niveles de metotrexato, con la toxicidad resultante.
- NITROFURANTOÍNA. Puede antagonizar la actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas y su uso concomitante no se recomienda.
- FENITOÍNA. La enrofloxacina/ciprofloxacina puede alterar los niveles de fenitoína.
- PROBENECIDA. Bloquea la secreción tubular de la ciprofloxacina v puede aumentar los niveles en sangre y la vida media.
- SUCRALFATO. Puede inhibir la absorción de la enrofloxacina; separar la administración de estas drogas por un mínimo de 2
- TEOFILINA. La enrofloxacina/ciprofloxacina puede aumentar los niveles de teofilina en sangre.
- WARFARINA. Es posible un aumento de los efectos de la warfarina.

Consideraciones de laboratorio

- La enrofloxacina puede causar falsos positivos para la determinación de glucosa en orina cuando se usa el método de la solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Las pruebas mediante la glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no son afectadas por la enrofloxacina.
- En algunas personas, las fluoroquinolonas han causado aumento de las enzimas hepáticas, el NUS y la creatinina, y disminución

del hematócrito. La importancia clínica de estos cambios leves no se conoce en la actualidad.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 5-20 mg/kg por día, oral; puede ser dada en 1 toma o dividida en 2 tomas diarias (cada 12 horas). El tratamiento debe continuar al menos 2-3 días más allá de la desaparición de los signos clínicos, hasta un tiempo máximo de tratamiento de 30 días (Prospecto del producto; Baytril® Bayer).
- b) En sepsis: 5-20 mg/kg IV cada 12 horas (Hardie, 2000).
- c) Para infecciones cutáneas o urinarias: 2,5-5 mg/kg oral cada 12 horas durante 7-14 días.

Para piodermias profundas e infecciones urinarias complicadas: 5 mg/kg oral, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 7-14 días (se puede necesitar un tratamiento durante 10-12 semanas para las piodermias profundas, en especial en el Ovejero alemán).

Para las infecciones respiratorias inferiores: 5-10 mg/kg oral 1 vez por día (cada 24 horas) durante 7 a 84 días.

Para las infecciones prostáticas: 5 mg/kg oral 2 veces por día (cada 12 horas) durante 7-14 días.

Para la colitis ulcerativa histiocítica: 5 mg/kg oral 2 veces por día (cada 12 horas) durante 21-90 días.

Para la micoplasmosis hemotrópica: 5 mg/kg oral o IM, cada 12 horas durante 7-14 días.

Para infecciones ortopédicas sistémicas: 5-11 mg/kg oral, IV, IM o SC cada 12 horas durante 10 días.

Para infecciones por *Pseudomonas* en tejidos blandos: 11-20 mg/kg oral, IM o SC cada 12 horas durante un mínimo de 7 días (durante el tiempo que sea necesario).

Para bacteriemia o sepsis: 11 mg/kg oral, IV, IM o SC cada 12 horas, tanto tiempo como sea necesario (Greene, Hartmann y col., 2006).

■ FELINOS:

Para las infecciones susceptibles:

a) 5 mg/kg por día oral; se puede administrar en 1 toma o dividida en 2 tomas diarias (cada 12 horas). El tratamiento debe continuar al menos 2-3 días, después de la desaparición de los signos clínicos, hasta un tiempo máximo de tratamiento de 30 días (Prospecto del producto; Baytril® -Bayer).

EQUINOS:

Nota: el uso de enrofloxacina en los caballos sigue siendo controvertido. A pesar de que hay mucha discusión acerca de la posibilidad de anormalidades cartilaginosas u otras artropatías en equinos, se carece de datos objetivos. En la actualidad, la enrofloxacina sólo se usa en caballos adultos cuando otros antibióticos son inapropiados. Si se emplea la formulación inyectable de *Baytril*® por vía oral en caballos, puede ser muy irritante para la boca. Este efecto puede ser disminuido cubriendo el líquido con melasa o preparando un gel y enjuagando la boca del caballo con agua después de la administración.

Se ha descrito el uso oral de un gel formulado a partir del producto inyectable para bovinos (*Baytril*® 100; 100 ml con una concentración de 100 mg/ml) (Epstein, Cohen y col., 2004). Se mezcla 0,35 g de un producto vegetal (*Stevia* spp) con aproxi-

madamente 15 ml de enrofloxacina líquida hasta disolver la droga. Se agrega 0,6 ml de un saborizante de manzana hasta disolver. Se rocía carboximetilcelulosa sódica (2 g) sobre la mezcla y se la moviliza hasta que quede incorporada. Luego se agrega gradualmente el resto de la enrofloxacina (85 ml) antes de que la mezcla se solidifique. La concentración aproximada es 100 mg/ml. Es estable durante 84 días si se la mantiene en el refrigerador y protegida de la luz.

- a) 7,5 mg/kg oral o IV, 1 vez por día, para infecciones respiratorias susceptibles (Ainsworth y Hackett, 2004).
- b) Usar el compuesto en gel tal como fue descrito a 7,5 mg/kg oral 1 vez por día. Los caballos deben tener un ayuno de 11-14 horas previo a la administración de la droga y durante 1-2 horas posterior a la misma, pero el animal debe tener acceso al agua. Enjuagar la boca del caballo con agua después de la administración de la droga para reducir los riesgos de ulceración bucal (Epstein, Cohen y col., 2004)

BOVINOS:

a) La enrofloxacina (*Baytril®100*) está aprobada para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina asociada con *Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida* y *Haemophilus sommus.* Se administra en forma inyectable para el tratamiento de animales individuales. La dosis aprobada es 2,5-5 mg/kg SC 1 vez por día durante 3-5 días o 7,5-12,5 mg/kg SC 1 vez. El producto sólo se utiliza bajo prescripción y no debe administrarse en animales lecheros ni en terneras. Los animales destinados para consumo humano no deben ser faenados dentro de los 28 días de la última administración. El uso no aprobado de fluoroquinolonas en animales productores de alimento está prohibido por la FDA.

HURONES:

Para infecciones susceptibles:

 a) 10-20 mg/kg oral, IM o SC, 2 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 5 mg/kg oral, SC, IM o IV cada 12 horas durante 14 días. Es la droga de elección para *Pasteurella*. Si se administra SC, debe diluirse o la piel puede esfacelarse. No suministrar el producto inyectable por boca debido a que no es palatable (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Erizos: 5-10 mg/kg oral o SC cada 12 horas (Smith, 2000).
- c) Chinchillas: 5-10 mg/kg oral, IM cada 12 horas (Hayes, 2000).
- d) Para la neumonía micoplásmica en ratones y ratas: 10 mg/kg oral, 2 veces por día, con doxiciclina (5 mg/kg oral 2 veces por día) (Burke, 1999).
- e) Chinchillas, gerbos, cobayos, hámsteres, ratones y ratas: 5-10 mg/kg oral o IM cada 12 horas, o 5-20 mg/kg oral o SC cada 24 horas.

En el agua de bebida: 50-200 mg/L durante 14 días. No usar en animales jóvenes (Adamcak y Otten, 2000).

■ CAMÉLIDOS:

Para infecciones susceptibles en alpacas:

 a) 5 mg/kg SC o 10 mg/kg oral, 1 vez por día (Gandolf, Papich y col., 2005).

AVES:

Para infecciones susceptibles por gramnegativos:

a) Rátidas: 1,5-2,5 mg/kg oral o SC, 2 veces por día. En el agua de bebida en una solución al 10%, 10 mg/kg durante 3 días;

5 mg/kg IM (las inyecciones IM causan grave necrosis muscular) 2 veces por día durante 2 días (Jenson, 1998).

b) 15 mg/kg oral o IM, o 250 mg/L en el agua de bebida (Bauck y Hoefer, 1993).

Se ha descrito un método para hacer una suspensión oral a 10,2 mg/ml de enrofloxacina. Consiste en realizar una solución madre para almacenar al 0,15% mezclando 7,5 ml de *Lubrivet®* con 92,5 ml de agua. Moler 3 tabletas enteras de 68 mg con una pizca de ácido cítrico. Agregar esta última mezcla a un frasco expendedor junto con 15 ml de la solución base al 0,15%. Batir bien hasta disolver el contenido de las tabletas; luego agregar la solución base al 0,15% hasta un total de 20 ml y dejarla a temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir que la cobertura de las tabletas se disuelva por completo. Batir bien antes de usar y mantenerla en la heladera. Se le asignó una fecha de vencimiento de 14 días desde la fecha de elaboración. Moliendo 6 tabletas se puede componer una suspensión de 20,4 mg/ml usando la misma técnica.

REPTILES:

Para las infecciones respiratorias susceptibles, en la mayoría de las especies:

 a) 5 mg/kg IM cada 5 días durante 25 días. Para las infecciones respiratorias crónicas en tortugas: 15 mg/kg IM cada 72 horas, por 5-7 aplicaciones (Gauvin, 1993).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.
- En los gatos: controlar la presentación de midriasis y/o cambios retinianos.

Información al cliente

- No triturar las tabletas con cobertura, ya que la droga puede tener un sabor muy amargo.
- Los animales deben tener acceso al agua todo el tiempo.
- No exceder las dosis recomendadas en los gatos; puede ocurrir ceguera.

Química/Sinónimos

La enrofloxacina es un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas y se presenta como un polvo cristalino amarillo pálido. Es poco soluble en agua. La enrofloxacina está estructuralmente relacionada con la ciprofloxacina que se utiliza en las personas (la enrofloxacina tiene un grupo etil adicional sobre el anillo piperacinílico).

La enrofloxacina también se conoce como Bay-Vp-2674 o Baytril®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante de instrucciones contrarias, las tabletas de enrofloxacina deben almacenarse en envases herméticos a una temperatura inferior a 30 °C. Protegerla de la luz UV. La enrofloxacina es soluble y estable en agua, pero la solubilidad depende del pH, y la alteración del pH de las formulaciones inyectables disponibles en el comercio puede causar precipitación.

Los productos aprobados para usar en caninos en forma de inyección IM (al 2,27%) deben ser protegidos de la acción de la luz; no congelar.

Los productos aprobados para usar en bovinos en forma inyectable (al 10%) deben conservarse protegidos de la luz del sol. No deben ser colocados en la heladera, ni congelados, ni guardados a temperaturas por encima de 40 °C (104 °F). Si se exponen a

bajas temperaturas puede ocurrir precipitación; para redisolver el producto, calentar y luego agitar el frasco.

La enrofloxacina inyectable no debe ser mezclada ni tomar contacto con ninguna solución IV que contenga magnesio (por ej., *Normosol-R* y *Plasmalyte-R*, -*A* o -56); se ha documentado morbimortalidad por la formación de microprecipitados que se alojan en el pulmón del paciente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Enrofloxacina (tabletas con cobertura y tabletas saborizadas orales): 22,7 mg, 68 mg, 136 mg; *Baytril*® (Bayer Corp); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

Enrofloxacina (inyectable): 22,7 mg/ml (2,27%) en frascos de 20 ml; *Baytril*® (Bayer Corp); (Rx). Aprobado para su uso en perros. Enrofloxacina (inyectable): 100 mg/ml en frascos de 100 ml y 250 ml. Aprobado para su uso sólo en bovinos. No emplear en vacas destinadas a la producción lechera ni en las terneras destinadas a faena. Cualquier uso extrarrótulo en animales productores de alimento está prohibido por la FDA. Tiempo de retiro previo a faena: 28 días, cuando se lo usa en la forma aprobada. No se ha establecido un tiempo de retiro en aquellos terneros previo a la maduración de la rumia. *Baytril*® 100 (Bayer); (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Nota: no se puede recomendar el uso de enrofloxacina en personas debido al alto grado de efectos sobre el SNC.

EPINEFRINA

Adrenalin®

AGONISTA ALFA Y BETA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Agonista alfa y beta-adrenérgico; se utiliza por vía sistémica para el tratamiento de la anafilaxis y para la resucitación cardíaca.
- ▶ Contraindicaciones: glaucoma de ángulo estrecho; hipersensibilidad a la epinefrina; shock debido a causas no anafilactoideas; durante la anestesia general con agentes halogenados hidrocarbonados; durante el parto (puede demorar la segunda etapa); dilatación cardíaca o insuficiencia coronaria; casos en los que las drogas vasopresoras están contraindicadas (por ej., tirotoxicosis, diabetes, hipertensión, toxemia de la preñez).
- Usar con extrema cautela en pacientes con ritmo cardíaco prefibrilatorio.
- Precaución: hipovolemia (no sustituye un adecuado remplazo de volumen).
- No inyectar con anestésicos locales en pequeños apéndices del cuerpo (por ej., uñas, orejas, etc.); puede causar necrosis y desprendimiento.
- ▶ Efectos adversos: ansiedad, temblores, excitabilidad, vómitos, hipertensión (sobredosis), arritmias, hiperuricemia y acidosis láctica (uso prolongado o sobredosis).
- No se deben confundir las concentraciones.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria la epinefrina se emplea principalmente para el tratamiento de la anafilaxis o en las resucitaciones cardíacas. Debido a sus propiedades vasoconstrictoras, la epinefrina se agrega a los anestésicos locales para retardar la absorción sistémica y prolongar el efecto.

Farmacología/Acciones

La epinefrina es un agente adrenérgico endógeno con actividad alfa y beta. Relaja el músculo liso de los bronquios y el iris, y antagoniza los efectos de la histamina, aumenta la glucogenólisis y eleva la glucemia. Si se administra por vía IV rápida causa una estimulación directa del corazón (aumenta la frecuencia y la contractilidad cardíacas) y aumenta la presión sanguínea sistólica. Si se administra por vía IV lenta, suele producir una escasa elevación de la presión sistólica y una disminución de la presión sanguínea diastólica. La resistencia periférica total disminuye debido a los efectos beta.

Farmacocinética

La epinefrina se absorbe bien después de la inyección IM o SC. Las inyecciones IM se absorben ligeramente más rápido que las SC; la absorción puede ser facilitada masajeando el sitio de inyección. La epinefrina se metaboliza rápidamente en el tracto gastrointestinal y el hígado después de la administración oral y no es efectiva por esta vía. Después de la inyección SC, el inicio de acción se produce dentro de los 5 a 10 minutos. Posterior a la administración IV el inicio de acción es inmediato e intenso.

La epinefrina no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero cruza la placenta y se distribuye en la leche.

Las acciones de la epinefrina finalizan principalmente por la captación y el metabolismo de la droga en las terminaciones nerviosas simpáticas. El metabolismo toma lugar en el hígado y en otros tejidos por medio de la monoamino oxidasa y la catecol-Ometiltransferasa pasando a metabolitos inactivos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La epinefrina está contraindicada en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipersensibilidad a la epinefrina, shock debido a causas no anafilactoideas, durante la anestesia general con halogenados hidrocarbonados o ciclopropano, durante el parto (puede demorar la segunda etapa) y dilatación cardíaca o insuficiencia coronaria. Tampoco debe ser usada en casos en los que las drogas vasopresoras están contraindicadas (por ej., tirotoxicosis, diabetes, hipertensión, toxemia de la preñez). No debe ser inyectada junto con anestésicos locales en pequeños apéndices del cuerpo (por ej., uñas, orejas, etc.) debido a la posibilidad de necrosis y desprendimiento.

La epinefrina se debe emplear con cuidado en casos de hipovolemia; no es un sustituto de una adecuada terapia de remplazo con líquidos. Debe ser usada con extrema cautela en pacientes con ritmo cardíaco prefibrilatorio debido a sus efectos excitatorios sobre el corazón. A pesar de que la utilidad de la epinefrina en la asistolia está bien documentada, puede causar fibrilación ventricular; si ésta se presenta, usar con cuidado.

Efectos adversos

La epinefrina puede inducir sensaciones de miedo o ansiedad, temblores, excitabilidad, vómitos, hipertensión (sobredosis), arritmias (en especial si el paciente tiene una enfermedad cardíaca orgánica o ha recibido otra droga que sensibilice el corazón a las arritmias), hiperuricemia y acidosis láctica (uso prolongado o sobredosis). Las inyecciones repetidas pueden causar necrosis en el sitio de inyección.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si esta droga se excreta por leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos observados en casos de sobredosis o administración IV inadvertida de dosificaciones IM o SC pueden incluir: elevaciones bruscas de las presiones arteriales sistólica y diastólica y de la presión venosa, arritmias cardíacas, edema pulmonar y disnea, vómitos, dolor de cabeza y dolor torácico. Es factible el desarrollo de hemorragias cerebrales debido al aumento de la presión sanguínea. También puede ocurrir insuficiencia renal, acidosis metabólica y piel fría.

Debido a que el efecto de la epinefrina tiene una relativa corta duración, el tratamiento es básicamente de sostén. Si es necesario, se puede considerar el uso de un bloqueante alfa-adrenérgico (por ej., pentolamina) o de un bloqueante beta-adrenérgico (por ej., propranolol) para el tratamiento de la hipertensión grave y las arritmias cardíacas. Pueden seguir períodos prolongados de hipotensión, los cuales pueden requerir tratamiento con norepinefrina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo epinefrina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALFA-BLOQUEANTES (por ej., fentolamina, fenoxibenzamina, prazosin). Pueden anular los efectos terapéuticos de la epinefrina.
- ANESTÉSICOS GENERALES. Puede aumentar el riesgo de arritmias cuando la epinefrina se administra a pacientes que han recibido ciclopropano o anestésicos halogenados hidrocarbonados. Se puede administrar propranolol si esto ocurre.
- ANTIHISTAMÍNICOS. Ciertos antihistamínicos (difenidramina, clorfeniramina, etc.) pueden potenciar los efectos de la epinefrina.
- BETA-BLOQUEANTES. El propranolol (u otro beta-bloqueante) puede potenciar la hipertensión y antagonizar los efectos cardíacos y broncodilatadores de la epinefrina por bloqueo de los efectos beta de esta última.
- DIGOXINA. Puede ocurrir un aumento del riesgo de desarrollo de arritmias si se usa epinefrina junto con glucósidos digitálicos.
- NITRATOS. Pueden revertir los efectos presores de la epinefrina.
- LEVOTIROXINA. Puede potenciar los efectos de la epinefrina.
- **AGENTES OXITÓCICOS.** Puede producirse hipertensión si la epinefrina se usa junto con oxitócicos.
- AGENTES SIMPATICOMIMÉTICOS (otros). La epinefrina no debe ser administrada junto con otros agentes simpaticomiméticos (por ej., isoproterenol) ya que puede haber aumento de la toxicidad.
- FENOTIACINAS. Pueden revertir los efectos presores de la epinefrina
- RESERPINA. Pueden potenciar los efectos presores de la epinefrina.
- ANTIDEPRESORES TRICÍCLICOS. Pueden potenciar los efectos de la epinefrina.

Posologías

Nota: cuando se prepara una inyección hay que estar seguro de no confundir una concentración de 1:1000 (1 mg/ml) con una de 1:10.000 (0,1 mg/ml). Para convertir una solución 1:1000 en una de 1:10.000 para uso IV o intratecal, diluir cada ml con 9 ml de solución salina normal. La epinefrina es sólo uno de los tantos aspectos a considerar en el tratamiento del paro cardíaco; dirigirse a referencias o protocolos especializados para más información.

CANINOS:

Resucitación cardíaca (asistolia):

- a) Se ha sugerido tanto el uso de una dosis alta (0,1-0,2 mg/kg) como el de una dosis baja (0,01-0,02 mg/kg) IV o intraósea. En medicina humana, en la mayoría de los casos se intenta usar la dosis baja en primera instancia y si no hay respuesta se emplea la dosis alta. En medicina veterinaria (en la actualidad) cualquiera de las dosis parece ser aceptable. Las dosis se pueden repetir a intervalos de 3-5 minutos si no hay respuesta (Drobatz, 2004).
- b) Aunque controvertido, es probable que la dosis alta de epinefrina (0,2 mg/kg) sea más efectiva que la dosis baja (0,02 mg/kg) para la resucitación cardiocerebropulmonar. Puede administrarse a intervalos de 3-5 minutos IV, preferiblemente en una vena central. Si no se logra un acceso venoso, multiplicar la dosis por 2-10 y administrarla en el sector distal de la tráquea con una jeringa y una tubuladura de goma roja (Proulx, 2002).
- c) 0,01-0,1 mg/kg IV o intratraqueal, cada 2-5 minutos (Rozanski, 2002).

Para la anafilaxis:

- a) 0,01-0,02 mg/kg IV; o se puede duplicar la dosis y darla a través del tubo endotraqueal, si no se ha establecido una vía venosa. En casos menos graves, se puede administrar IM o SC (Cohen, 1995).
- b) 0,2-0,5 mg (dosis total) SC o IM (Wohl, 2005).
- c) Para la broncoconstricción: 20 μg/kg (0,02 mg/kg) IV, IM, SC o intratraqueal (Johnson, 2000).

Para el tratamiento de la hipotensión asociada con la anestesia:

a) 0,05-0,4 µg/kg/minuto (Dodam, 2005; Mazaferro, 2005).

FELINOS:

Para la resucitación cardíaca: 0,05-0,5 mg (0,5-5 ml) de una solución 1:10.000 por vía intratraqueal o IV. Puede ser necesario repetir la administración cada 5 minutos. Si no hay accesibilidad IV o intratraqueal, puede utilizarse la vía intracardíaca. La dosis para esta última es 0,5-5 μ g/kg (0,0005-0,005 mg/kg) (Wingfield, 1985).

Para la bronconstricción/anafilaxis:

- a) 0,01-0,02 mg/kg IV; o la dosis puede ser duplicada y administrada a través del tubo endotraqueal, si no se ha establecido una vía venosa. En casos menos graves, se puede suministrar IM o SC (Cohen, 1995).
- b) 20 µg/kg (0,02 mg/kg) IV, IM, SC o intratraqueal (Johnston, 2000).

Para el asma felino/anafilaxis:

- a) 0,1 ml de una dilución 1:1000 SC o IV (Noone, 1986).
- b) Diluir I ml de una preparación 1:1000 en 10 ml de solución salina y dar 1 ml/10 kg IV o IM. Se puede repetir cada 5-15 minutos (Kittleson, 1985a).

AVES:

a) 0,1 mg/kg IV o intracardíaca (Harris, 2003).

■ EQUINOS: (nota: droga clase 2 ARCI UCGFS)

Para la anafilaxis:

 a) 3-5 de una solución 1:1000 por cada 450 kg IM o SC; para la resucitación en potrillos: 0,1 ml/kg de una solución 1:1000 IV (preferiblemente diluida con solución salina) (Robinson, 1987).

Para la resucitación cardiopulmonar de los potrillos recién nacidos:

a) 0,01-0,02 mg/kg (0,5-1 ml de una solución 1:1000 para potrillos de 50 kg) IV cada 3 minutos hasta que retorne la circulación espontánea. Cuando se la administra por vía intratraqueal, la dosis es 0,1-0,2 ml/kg (Corley, 2003).

■ RUMIANTES/PORCINOS:

Para el tratamiento de la anafilaxis:

a) 0,5-1 ml/45 kg de peso de una solución 1:1000 SC o IM; diluir a 1:10.000 si se usa por vía IV; se puede repetir a intervalos de 15 minutos. A menudo se usa junto con corticosteroides y difenhidramina (Clark, 1986).

Controles

- Frecuencia/ritmo cardíacos.
- Frecuencia/auscultación respiratorias durante la anafilaxis.
- Flujo de micción, si es posible.
- Presión sanguínea y gases en sangre, si está indicado y es posible.

Información al cliente

- Las jeringas precargadas contienen una apropiada cantidad de epinefrina que puede ser vendida a los clientes para el tratamiento de la anafilaxis en animales con conocida hipersensibilidad.
- Los signos clínicos anafilácticos (dependiendo de la especie) deberían ser discutidos.
- Los clientes deben recibir instrucciones sobre la técnica apropiada para aplicar las inyecciones (IM o SC) y acerca de las condiciones de almacenamiento de la epinefrina.
- No usar epinefrina si está vencida, presenta cambios de color o contiene precipitados.

Química/Sinónimos

La epinefrina, una catecolamina endógena, se presenta como un polvo microcristalino o gránulos de color blanco o casi blanco. Es muy poco soluble en agua, pero forma fácilmente sales hidrosolubles (por ej., clorhidrato) cuando se la combina con ácidos. Tanto los productos comerciales como la epinefrina endógena están en forma "levo" (levógira), la cual es unas 15 veces más activa que el isómero dextrógiro. El pH de la inyección comercial es 2,5-5.

La epinefrina se denomina comúnmente adrenalina.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El clorhidrato de epinefrina debe almacenarse en envases herméticos protegidos de la luz. La epinefrina se oscurecerá (oxidará) ante la exposición a la luz y el aire. No usar el producto inyectable si está rosado, marrón o contiene precipitados. La estabilidad de la inyección depende de la forma y los conservantes presentes y puede variar de un fabricante a otro. La epinefrina es destruida con facilidad por agentes alcalinos u oxidantes.

El clorhidrato de epinefrina es **compatible** con las siguientes soluciones intravenosas y drogas: dextrán al 6% en dextrosa al 5%, dextrán al 6% en solución salina normal, combinaciones de

dextrosa con solución de Ringer, combinaciones de dextrosa con solución lactada de Ringer, dextrosa al 2,5%, dextrosa al 5% (se vuelve inestable a un pH >5,5), dextrosa al 10%, solución de Ringer inyectable, solución lactada de Ringer inyectable, solución salina normal, lactato de sodio 1/6 M, sulfato de amikacina, clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de dobutamina, bitartrato de metaraminol y clorhidrato de verapamilo.

El clorhidrato de epinefrina es incompatible con las siguientes soluciones intravenosas y drogas: Ionosol-D-CM, Ionosol-PSL (solución de Darrow), Ionosol-T con dextrosa al 5% (nota: otros productos Ionosol son compatibles), cloruro de sodio al 5% y bicarbonato de sodio al 5%, aminofilina, cefapirina sódica, hialuronidasa, sulfato de mefentermina, bicarbonato de sodio y warfarina sódica. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Epinefrina, clorhidrato de (inyectable): 1 mg/ml (1:1000) en ampollas y jeringas de 1 ml y en frascos de 10 ml, 30 ml y 100 ml; Amtech® Epinephrine Injection USP (Phoenix Scientific); Am-Vet® Epinephrine 1:000 (Neogen); Epinephrine (Vedco, Vet Tek); Epinject® (Vetus); Epinephrine 1:000 (AgriPharm, Durvet, Bimeda, Butler, Phoenix Pharmaceutical); Epinephrine Injection (AgriLabs); (Rx). Aprobado para su uso en perros, gatos, bovinos, equinos, ovinos y porcinos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Epinefrina, clorhidrato de (inyectable): 1 mg/ml (1:1000) en ampollas de 1 ml, frascos de 5 ml, autoinyectores monodosis de 0,3 ml; *Adrenalin Chloride*® (Monarch); *EpiPen*® (Dey); genérico; (Abbott); (Rx).

Epinefrina, clorhidrato de (inyectable): 0,5 mg/ml (1:2000) en autoinyectores monodosis de 0,3 ml; *EpiPen Jr*® (Dey); (Rx).

Epinefrina, clorhidrato de (inyectable): 0,1 mg/ml (1:10.000) en jeringas y frascos de 10 ml; genérico; (Abbott); (Rx).

Epinefrina, bitartrato de, disponible en aerosol para inhalación, solución tópica y solución para nebulización; hay disponibles preparaciones oftálmicas.

EPOYETINA ALFA ERITROPOYETINA

EPO, rHuEPO, Epogen®, Procrit®

AGENTE ERITROPOYÉTICO

Consideraciones al recetar

- Hormona que regula la eritropoyesis; usada para la anemia asociada con insuficiencia renal crónica.
- ▶ Contraindicaciones: pacientes con hipertensión no controlada o en aquellos que son hipersensibles a la droga.
- ▶ Efectos adversos: generación de autoanticuerpos con la resultante resistencia al tratamiento, hipertensión, convulsiones, depleción de hierro, reacciones locales en el sitio de inyección, fiebre, artralgia y úlceras mucocutáneas.
- Es vital mantener controles adecuados.

Usos/Indicaciones

La eritropoyetina (EPO) ha sido utilizada para el tratamiento de perros y gatos con anemia asociada con insuficiencia renal crónica. Debido a los costos y los posibles riesgos asociados con su uso, algunos veterinarios consideran que el hematócrito debería estar en un valor de 13-19 antes de considerar comenzar un tratamiento con EPO. El desarrollo de anticuerpos contra la EPO ha limitado mucho su utilidad clínica en medicina veterinaria para uso a largo plazo. La EPO puede tener un importante beneficio futuro para reducir el número o el volumen de las transfusiones o como agente neuroprotector.

Farmacología/Acciones

La eritropoyetina es una sustancia de presentación natural producida en los riñones y se considera una hormona ya que regula la eritropoyesis. Estimula la producción de eritrocitos al actuar sobre la diferenciación y la proliferación de los precursores eritrocíticos comisionados. También estimula la liberación de reticulocitos.

La EPO-alfa recombinante humana (rHuEPO- α) sirve como sustituto para la EPO endógena, principalmente en pacientes con enfermedad renal. Varias toxinas urémicas pueden ser responsables de la disminución de la producción de EPO por parte de los riñones.

Farmacocinética

La EPO sólo es absorbida después de la administración parenteral. No está claro si atraviesa la placenta o si ingresa en la leche. El destino metabólico de la droga es desconocido. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la vida media se prolonga en un 20%, aproximadamente, en comparación con aquellos con función renal normal. Dependiendo del hematócrito inicial y de la dosis, la corrección del hematócrito puede requerir 2-8 semanas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La EPO está contraindicada en los pacientes con hipertensión controlada o en aquellos que son hipersensibles a la droga (véase Efectos adversos). La EPO no puede ser recomendada para su uso en equinos. En los animales con hipertensión moderada a grave o con deficiencia de hierro, el tratamiento debe iniciarse con cautela o suspenderse hasta corregir tales defectos.

Los pacientes que reciben EPO requieren, por lo general, la administración exógena de suplemento de hierro.

Efectos adversos

En perros y gatos, el aspecto más problemático del tratamiento con EPO es el desarrollo de autoanticuerpos (incidencia del 20-70%) con la resultante resistencia a las posteriores aplicaciones. Quizás hasta el 30% de los pacientes desarrollarán anticuerpos en cantidad suficiente como para causar una profunda anemia, detención de la eritropoyesis y dependencia de transfusión. Si un paciente desarrolla una anemia refractaria mientras recibe una adecuada dosis de EPO y tiene un metabolismo normal del hierro, se deberá considerar la aspiración de médula ósea. Una relación mieloide:eritroide superior a 6 indica una importante formación de autoanticuerpos y contraindica continuar con las administraciones de EPO. Algunos clínicos creen que ésta debe ser suspendida si el hematócrito disminuye durante el tratamiento.

Otros efectos informados incluyen: hipertensión sistémica, alta viscosidad sanguínea, convulsiones y depleción de hierro. Las reacciones locales en el sitio de inyección (las cuales pueden ser un indicador de formación de anticuerpos), fiebre, artralgia y úlceras mucocutáneas son también posibles. Otros efectos que han sido observados y que pueden ser el resultado de la enfermedad del animal incluyen cardiopatía (puede estar relacionada con la hipertensión asociada con la insuficiencia renal crónica). En las personas se ha observado la presentación de hiperpotasemia, convulsiones y deficiencia de hierro.

El tratamiento debe ser suspendido si se presenta alguna de las siguientes reacciones: policitemia, fiebre, anorexia, dolor articular, celulitis, y ulceración cutánea y mucosa (Cowgill, 2002).

Seguridad en reproducción y lactancia

En ratas preñadas que recibieron altas dosis se han observado efectos teratogénicos (disminución de la ganancia de peso, demora en la osificación, etc.). Los conejos que recibieron 500 mg/kg durante los días 6-18 de gestación no mostraron efectos desfavorables en las crías; sin embargo, se debe usar durante la gestación sólo cuando los beneficios superan a los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si la epoyetina alfa se excreta por leche, pero es poco probable que represente mucho riesgo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda parece estar relativamente libre de efectos adversos. Una sola dosis de hasta 1600 UI/kg en personas no produjo signos de toxicidad. La sobredosis crónica puede conducir a policitemia u otros efectos adversos. Si ocurre esto último, habrá que emplear con cautela la flebotomía.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo EPO, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANDRÓGENOS. Pueden aumentar la sensibilidad de los progenitores eritroides; esta interacción ha sido utilizada para efectos terapéuticos. (Nota: este efecto no ha sido confirmado por estu-

- dios bien controlados, ni se ha determinado la seguridad de esta combinación.)
- DESMOPRESINA. Administrada junto con EPO puede disminuir el tiempo de sangrado.
- PROBENECIDA. Esta droga reduce la excreción tubular renal de la EPO; la importancia clínica de este hecho no está clara hasta el presente.

Consideraciones de laboratorio

No se han descrito interacciones de laboratorio con importancia clínica.

Posologías

CANINOS:

Como tratamiento adyuvante para la anemia asociada con la enfermedad renal terminal:

a) En un primer momento, administrar 100 UI/kg SC, 3 veces por semana, hasta alcanzar el limite inferior del rango de hematócrito deseado de 37-45%. Una vez logrado este objetivo, el intervalo de dosificación pasa a ser de 2 veces por semana. Cuando el hematócrito alcanza los valores superiores del rango, reducir la administración a 1 vez por semana. Luego, el esquema de dosificación se modifica según sea requerido, y la EPO se administra 1 a 3 veces por semana para mantener el hematócrito dentro del rango deseado.

Una dosis inicial baja de 50-100 UI/kg 3 veces por semana puede ser usada en aquellos casos en los que una respuesta más lenta es aceptable y apropiada para ese paciente. Si se alcanza un control adecuado dentro de las 8-12 semanas, la dosis puede ser aumentada en 25-50 UI/kg adicionales cada 3-4 semanas, manteniendo el intervalo de dosificación de 3 veces semanales. Suspender temporariamente el tratamiento si el hematócrito excede el valor superior del rango deseado. Una vez que el hematócrito se restablece en el límite superior del rango buscado, retomar el tratamiento con el esquema de dosis más bajo. No ajustar la dosis ni emplear un intervalo de dosificación menor a 1 vez cada 3 semanas (debido a la prolongada ventana para observar respuesta). Por lo general, una dosis de mantenimiento de 75-100 UI/kg SC 1-2 veces por semana es suficiente (no inferior a una vez por semana y no más de 3 veces por semana). Se requiere suplementación con hierro (Cowgill, 2002).

b) Comenzar con 48,4-145 UI/kg SC 3 veces por semana. La mayoría de los perros y los gatos deben comenzar con una dosis de 93 UI/kg SC 3 veces por semana. Usar la dosis alta en un comienzo cuando la anemia es grave (hematócrito >14%), y la dosis baja si se presenta hipertensión o cuando la anemia no es grave. Controlar el hematócrito a intervalos semanales hasta que alcance un valor dentro del rango 37-45%. Cuando el hematócrito alcanza el valor inferior de este rango administrar la EPO 2 veces por semana. Continuar controlando el hematócrito y haciendo los ajustes de dosis y frecuencia según sea necesario, pero tener en cuenta el período ventana y no hacer los ajustes demasiado rápido. Si el animal requiere una dosis superior a 145 UI/kg, 3 veces por semana, evaluar el desarrollo de resistencia a la epoyetina. Se recomienda la suplementación con hierro en todos los pacientes que están recibiendo EPO (Polzin, Osborne y col., 2000).

FELINOS:

Como tratamiento adyuvante para la anemia asociada con la enfermedad renal terminal:

- a) Tal como se explicó anteriormente (para cada autor específico), pero el rango de hematocrito buscado es 30-40% (Cowgill, 2002; Polzin, Osborne y col., 2000).
- b) Considerar el uso de epoyetina cuando el hematócrito es <20%, a 75-100 UI/kg SC 3 veces por semana hasta alcanzar el rango inferior normal del hematócrito (35%); luego, bajar la dosis y la frecuencia a 50-75 UI/kg 2 veces por semana. Controlar el hematócrito y la presión sanguínea. Es importante administrar hierro al comienzo del tratamiento y hasta que el apetito sea bueno (Scherk, 2003d).</p>

HURONES:

 a) 50-150 UI/kg IM 3 veces por semana; puede disminuirse a 1 vez por semana si el recuento eritrocitario muestra una mejoría significativa (Williams, 2000)

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Conejos: 50-150 UI/kg SC cada 2-3 días hasta que el hematócrito sea normal; luego bajar a 1 vez por semana (cada 7 días) durante un mínimo de 4 semanas (Ivey y Morrisey, 2000).

Controles

- Hematócrito; volumen celular aglomerado; (en un primer momento evaluar a intervalos semanales o semana por medio, durante 2-4 meses; luego, cuando la dosis y la hematócrito están estables, hacerlo cada 1-2 meses).
- Presión sanguínea; (en un primer momento hacerlo mensualmente, como mínimo, y luego cada 1-2 meses).
- Estado de la función renal.
- Estado del hierro (hierro sérico; capacidad de unión del hierro total), índices reticulocitarios (como datos basales y luego repetirlos regularmente para asegurar una correcta disponibilidad del hierro).

Información al cliente

Para la administración en un paciente ambulatorio, entrenar al propietario en la correcta técnica para hacer las aplicaciones inyectables, y manejar y almacenar la droga.

Química/Sinónimos

La epoyetina (EPO) alfa es la forma biosintética de la glucoproteína hormonal humana eritropoyetina y tiene un peso molecular de aproximadamente 30.000. Está disponible en el comercio como una solución estéril incolora, libre de conservantes. Se agrega solución de cloruro de sodio a los efectos de ajustar la tonicidad y se neutraliza con citrato de sodio o ácido cítrico. También se agrega albúmina humana (2,5 mg por frasco) a la solución.

Las epoyetinas son también conocidas por los siguientes sinónimos y por las marcas internacionales así registradas: eritropoyetina, rHu-EPO, BI-71.052 (epoyetina gamma), BM-06.019 (epoyetina beta), EPO (epoyetina alfa), EPOCH (epoyetina beta), Bioyetin®, Culat®, Epogin®, Epomax®, Epopen®, Epotin®, Epoxitin®, Eprex®, Erantin®, Eritrogen®, Eritromax®, Erypo®, Espo®, Exetin-A®, Globuren®, Hemax®, Hemax-Eritron®, Hypercri®, Mepotin®, Neorecormon®, NeoRecormon®, Procrit®, Pronivel®, Recormon®, Repotin®, Tinax® y Wepox®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La solución inyectable debe almacenarse en el refrigerador (2-8 °C); no congelar. No batir la solución ya que puede ocurrir la desnaturalización de la proteína con la consecuente pérdida de la actividad. Si la exposición a la luz se limita a 24 horas o menos, no deberían ocurrir efectos sobre la potencia. Cuando se almacena siguiendo las instrucciones, la solución tiene una fecha de vencimiento de 2 años posterior a la elaboración. No mezclar con otras drogas ni usar en la misma tubuladura IV cuando se están pasando otras drogas. Debido a que la solución no contiene conservantes, el fabricante recomienda usar cada frasco como monodosis.

Se ha descrito un método de dilución para el producto de Amgen que facilita su administración (Grodsky, 1994). Usando una dilución 1:20 (1 parte de *Epogen*® en 19 partes de solución salina normal bacteriostática) no se requiere ningún agregado adicional de albúmina para impedir la unión de la droga al envase. No hay datos disponibles acerca de la estabilidad de esta dilución.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. También está prohibido su uso en los hipódromos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Epoyetina alfa recombinante (inyectable): 2000 UI/ml, 3000 UI/ml, 4000 UI/ml, 10.000 UI/ml, 20.000 UI/ml y 40.000 UI/ml en frascos de 1 ml y 2 ml (éste sólo para 10.000 UI) monodosis o multidosis; *Epogen*® (Amgen), *Procrit*® (Ortho Biotech); (Rx).

EPRINOMECTINA

Ivomec®, Eprinex®

ANTIPARASITARIO TÓPICO DEL TIPO DE LAS AVERMECTINAS

Consideraciones al recetar

- Antiparasitario tópico del tipo de las avermectinas para uso en bovinos.
- Empleado en la forma aprobada, no requiere tiempo de retiro para ordeñe ni faena.

Usos/Indicaciones

En los bovinos, la eprinomectina está indicada para varios parásitos redondos gastrointestinales, incluyendo formas adultas y larvas de 4º estadio de Haemonchus placei, Ostertagia ostertagi, Trichostrongylus axei y colubriformis, Cooperia oncophora/punctata/surnabada, Nematodirus helvetianus, Oesophagostomum radiatum, Bunostomum phlebotomum y Trichuris spp (sólo adultos); larvas bovinas; piojos; ácaros de la sarna; mosca de los cuernos (durante 7 días después del tratamiento) y parásitos pulmonares (Dictyocaulus viviparus; durante 21 días después del tratamiento).

La eprinomectina tópica puede ser útil para el tratamiento tópico de los ácaros de las orejas (*Psoroptes cuniculi*) en los conejos. Un pequeño estudio (6 sujetos) mostró una respuesta parcial cuando los conejos recibieron 5 mg/kg tópico, 2 veces a un intervalo de 14 días (Ulutas, Voyvoda y col., 2005).

Farmacología/Acciones

La eprinomectina se une selectivamente a los canales de cloruro mediados por glutamato presentes en los nervios y las células musculares de los invertebrados. Esto provoca un aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloruro, lo cual conduce a la parálisis y la muerte del parásito. Al igual que la ivermectina, la eprinomectina favorece la liberación de ácido gamma aminobutírico (GABA) en las neuronas presinápticas. El GABA actúa como un neurotransmisor inhibitorio y bloquea la estimulación postsináptica de las neuronas adyacentes en los nematodos o de las fibras musculares de los artrópodos. Por lo general, estos compuestos no son tóxicos para los mamíferos, porque éstos no tienen canales de cloruro mediados por glutamato y no cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica.

Farmacocinética

No hay información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No administrarlo por las vías oral o intravenosa.

Efectos adversos

Hasta el momento de escribir esta monografía, no se han documentado reacciones adversas.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los terneros que han recibido dosis iguales a 5 veces la recomendada no mostraron signos de efectos adversos. Un sujeto (de 6) mostró midriasis cuando recibió una dosis equivalente a 10 veces la recomendada.

Interacciones medicamentosas

No se han observado.

Posologías

BOVINOS:

Para las indicaciones aprobadas:

a) 1 ml/10 kg de peso aplicados por vía tópica a lo largo de la línea dorsal formando una banda angosta desde la cruz hasta la base de la cola (Prospecto del producto; *Ivomec*® *Eprinex*® - Merial).

Información al cliente

- Cuando se usa siguiendo las instrucciones, no se requiere tiempo de retiro para el ordeñe ni para la faena.
- Las condiciones del clima (incluyendo las lluvias) durante la administración no afectan la eficacia.
- No aplicar sobre la línea dorsal si está cubierta por lodo o heces.
- Desechar los envases en un vertedero de basura aprobado o incinerarlos; no contaminar el agua con el producto, ya que puede provocar efectos adversos sobre los peces y los microorganismos acuáticos.

Química/Sinónimos

Antiparasitario miembro de la clase de las avermectinas, la eprinomectina también se conoce como MK-397 o 4-epi-acetilamino-4-desoxiavermectina B1.

Almacenamiento/Estabilidad

El producto disponible en el comercio debe almacenarse protegido de la luz y a una temperatura de hasta 30 °C. Se permite el almacenamiento a temperaturas de hasta 40 °C durante un corto lapso.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Eprinomectina en solución tópica (pour-on): 5 mg/ml en frascos de 250 ml y 1 L con sistema de comprensión medida del vertido o en paquetes de 2,5 L y 5 L para su uso en equipamientos dosificadores apropiados; *Ivomec® Eprinex®* (Merial); producto de venta libre. Aprobado para su uso en bovinos lecheros y para carne.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Epsom, sales de - véase Magnesio, sulfato de

EPSIPRANTEL

Cestex®

ANTIPARASITARIO CESTOCIDA

Consideraciones al recetar

- ▶ Cestocida oral para perros y gatos.
- No se absorbe apreciablemente cuando se lo administra por vía oral.
- No está aprobado para uso en cachorros y gatitos de menos de 7 semanas de edad.
- Efectos adversos: es posible observar efectos gastrointestinales (vómitos, diarrea).

Usos/Indicaciones

El epsiprantel está indicado para el tratamiento (eliminación) de Dipylidium caninum y Taenia pisiformis en los perros, y Dipylidium caninum y Taenia taeniaeformis en los gatos.

Farmacología/Acciones

El mecanismo de acción exacto del epsiprantel contra los cestodos no ha sido determinado. Al parecer, afecta la capacidad del parásito chato para regular el calcio, causando tetania y disrupción de su anclaje al hospedador. La alteración del integumento hace que los parásitos sean vulnerables a la digestión por parte del animal hospedador.

Farmacocinética

A diferencia del praziquantel, el epsiprantel se absorbe escasamente cuando se lo administra por vía oral y la mayor parte de la droga se elimina en las heces. Se recupera en la orina menos del 0,1% de la droga administrada. Por lo tanto, no se han detectado metabolitos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No hay contraindicaciones establecidas para el uso de esta droga; sin embargo, el fabricante recomienda no usarlo en cachorros o gatitos de menos de 7 semanas de edad.

Efectos adversos

No es de esperar la presentación de efectos adversos con el uso de esta droga, aunque podrían ocurrir vómitos y/o diarrea.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha determinado la seguridad para su uso en animales preñados o en servicio, pero la presentación de efectos teratogénicos sería muy poco probable, ya que la droga se absorbe en forma escasa.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La toxicidad aguda como resultado de la sobredosis inadvertida es poco probable. Dosis tan elevadas como 36 veces la recomendada han provocado vómitos en algunos gatitos evaluados. Una sola dosis igual a 36 veces la recomendada en perros no causó efectos adversos.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio

No se ha encontrado ninguna; en teoría, los agentes procinéticos y los laxantes de larga acción pueden reducir la eficacia de la droga.

Posologías

■ CANINOS:

a) 5,5 mg/kg oral 1 vez; redondear hasta la siguiente tableta de mayor tamaño (Prospecto del producto; *Cestex*® - Pfizer).

FELINOS:

a) 2,75 mg/kg oral 1 toma. Los gatos de hasta 4,5 kg deben recibir una tableta de 12,5 mg; en aquellos de 5 a 9 kg se administra una tableta de 25 mg (prospecto del producto; Cestex® - Pfizer).

Controles

Eficacia clínica.

Información al cliente

- No se requiere ayuno ni se lo recomienda antes de la administración.
- Debido a que el parásito puede ser digerido parcial o totalmente, pueden no verse parásitos en la materia fecal después del tratamiento.
- En la mayoría de las veces, una única dosis es efectiva, pero se deben tomar medidas para prevenir la reinfección, en particular contra D. caninum.

Química/Sinónimos

El epsiprantel, un cestocida oral derivado de la piracino-benzacepina, se presenta como un polvo blanco poco soluble en agua. Puede también ser conocido como BRL-38705 o *Cestex*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Epsiprantel (tabletas orales con cobertura): 12,5 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg; *Cestex*® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

ERGOCALCIFEROL

Vitamina D2, Calciferol, Drisdol®

ANÁLOGO DE LA VITAMINA D

Consideraciones al recetar

- Puede ser utilizado para el tratamiento de la hipocalcemia asociada con hipoparatiroidismo, pero el dihidrotaquisterol (DHT) o el calcitriol se recomiendan en primera instancia.
- ▶ Menos costoso que el DHT, pero requiere una dosis inicial mayor para causar efecto, sus efectos demoran más tiempo en ser vistos, y si se desarrolla hipercalcemia llevará más tiempo (hasta 18 semanas) aliviar la toxicidad.

Usos/Indicaciones

El ergocalciferol se utiliza algunas veces en perros y gatos para el tratamiento de la hipocalcemia secundaria a la insuficiencia de la glándula paratiroidea, en particular cuando el dihidrotaquisterol y el calcitriol son demasiado costosos para el propietario. Cuando se lo compara con estos agentes, al ergocalciferol le lleva más tiempo alcanzar el máximo efecto sobre el calcio sérico. Además, si se desarrolla hipercalcemia, los efectos del ergocalciferol persistirán por más tiempo que que los del calcitriol o el dihidrotaquisterol.

Farmacología/Acciones

El ergocalciferol primero es hidroxilado en el hígado a 25-hidroxivitamina D (tiene algo de actividad) y luego es activado en los riñones a 1,25-dihidroxivitamina D, la principal forma activa de la droga. La vitamina D se considera una hormona y, junto con la parathormona (PTH) y la calcitonina, regula la homeostasis del calcio en el cuerpo. Los análogos (o metabolitos) activos de la vitamina D favorecen la absorción de calcio y fosfato a través del tracto gastrointestinal, promueven la reabsorción del calcio a través de los túbulos renales y aumentan la velocidad de acreción y resorción de minerales en el hueso.

Farmacocinética

No se encontraron valores farmacocinéticos específicos para perros y gatos, pero la siguiente información (basada en medicina humana) suele aplicarse en la mayoría de los casos. En presencia de sales biliares, el ergocalciferol es absorbido desde el intestino delgado; después de la conversión a su forma 25-hidroxilada, que tiene lugar en hígado y riñones, se almacena en el hígado y la grasa. Los gatos no parecen convertir el ergocalciferol a su forma 25-hidroxilada, así como a colecalciferol. Se pueden requerir varios días de tratamiento hasta alcanzar un estado estable de distribución. En perros y gatos, el efecto máximo sobre la homeostasis del calcio suele observarse en 5-21 días después de haber comenzado el tratamiento; los efectos pueden persistir hasta 18 días una vez suspendida la administración del agente (Feldman, 2005a).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ergocalciferol, a dosis terapéuticas, está contraindicado en pacientes con hipercalcemia, toxicidad por vitamina D, síndrome de malabsorción o sensibilidad anormal a los efectos de la vitamina D. Debe emplearse con mucho cuidado en pacientes con hiperfosfatemia. Teniendo en cuenta que los pacientes con disfunción

renal pueden no convertir al ergocalciferol en su principal metabolito activo, se debería preferir el uso de calcitriol o DHT ya que éstos no requieren activación por parte del riñón. No se debe iniciar un tratamiento por largo plazo a menos que los propietarios acepten mantener un continuo control sobre el paciente.

Efectos adversos

El principal punto a considerar respecto del ergocalciferol es su empleo en una dosis excesiva con la resultante hipercalcemia y, posiblemente, hiperfosfatemia o nefrocalcinosis. La hipercalcemia puede persistir durante semanas a meses.

Seguridad en reproducción y lactancia

La hipervitaminosis D en las hembras gestantes ha sido implicada como causa de efectos teratogénicos en animales y niños. Los posibles beneficios del tratamiento deben ser confrontados con sus riesgos, cuando se considera su uso en perras y gatas preñadas.

Debido a que se pueden excretar grandes dosis de vitamina D por leche, se debe contemplar el uso de un sustituto lácteo para las crías de madres que están recibiendo una dosis terapéutica de ergocalciferol.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a las posibles e importantes implicaciones de la sobredosis, es muy recomendable contactar con un centro de control de intoxicación animal. La dosis tóxica aguda por vía oral para el ergocalciferol en perros es 4 mg/kg (160.000 UI/kg).

La ingestión aguda debe ser manejada usando los protocolos establecidos para eliminar la droga o prevenir su absorción a nivel del tracto gastrointestinal. La administración oral de vaselina líquida puede reducir la absorción y favorecen la eliminación fecal.

La hipercalcemia secundaria a la terapia por largo plazo con la droga debe tratarse, en primer lugar, suspendiendo en forma temporaria la administración del ergocalciferol y la suplementación exógena de calcio. Cuando la hipercalcemia es grave, se puede emplear furosemida, líquidos IV libres de calcio (por ei., solución salina normal), acidificantes de la orina y corticosteroides. Debido a la prolongada duración de la acción del ergocalciferol (posiblemente hasta 18 semanas), la hipercalcemia puede persistir. Reiniciar el tratamiento (si se desea) a una menor dosis sólo cuando los niveles séricos de calcio retornen al rango normal. Se requiere efectuar un control diligente.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ergocalciferol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CORTICOSTEROIDES. Pueden reducir los efectos de los análogos de la vitamina D.
- DIGOXINA O VERAPAMILO. Los pacientes que están recibiendo estas drogas son sensibles a los efectos de la hipercalcemia; se requiere intensificar los controles.
- VASELINA LÍQUIDA. Puede reducir la cantidad de ergocalciferol absorbido.
- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACIDAS. Pueden causar hipercalcemia cuando se los administra junto con análogos de la vitamina D.

Consideraciones de laboratorio

■ Los análogos de la vitamina D pueden inducir una falsa eleva-

ción del nivel sérico de colesterol cuando se usa la reacción de Zlatkis-Zak para hacer la determinación.

Posologías

■ CANINOS/FELINOS:

Para el tratamiento de mantenimiento en caso de insuficiencia paratiroidea después de la administración parenteral de calcio para el control de la tetania hipocalcémica:

a) Se prefiere el uso de dihidrotaquisterol o calcitriol pero el ergocalciferol es menos costoso. Cuando se usa ergocalciferol, los pacientes deben ser hospitalizados. En un primer momento, se lo administra a una dosis de 4000-6000 UI/kg oral 1 vez por día. Después de 1-5 días se puede suspender la administración parenteral de calcio. Los pacientes deberán seguir hospitalizados hasta que la concentración sérica de calcio permanezca dentro del rango de 8-10 mg/dl sin soporte de calcio parenteral; una vez alcanzado este estado, el paciente puede ser enviado a su casa. Continuar con la administración de ergocalciferol, pero administrándolo día por medio. Se debe controlar la concentración sérica de calcio a un intervalo semanal y ajustar la dosis del ergocalciferol para mantener la concentración sérica de calcio entre 8 y 9,5 mg/dl. Por lo general, la dosis de mantenimiento varía entre 1000 y 2000 UI/kg oral 1 vez por día a 1 vez por semana. El objetivo es impedir el desarrollo de una tetania hipocalcémica, pero sin inducir hipercalcemia. Una vez que el animal está estable, controlar mensualmente durante 6 meses; luego hacerlo cada 2-3 meses (Feldman, 2005a).

Controles

■ Véase la información en Posologías.

Información al cliente

- A pesar de que el ergocalciferol es menos costoso que el DHT o el calcitriol, no suele recomendarse ya que demora más en hacer efecto y persiste en el cuerpo por más tiempo.
- El uso de análogos de la vitamina D puede ser necesario para toda la vida y es importante realizar controles de laboratorio a intervalos regulares.
- A pesar de que este agente puede ser empleado para tratar la deficiencia de calcio, puede hacer que los niveles de calcio en sangre se vuelvan demasiado altos; este efecto puede perdurar durante muchas semanas, aún después de suspender la administración de la droga.

Química/Sinónimos

El ergocalciferol se obtiene por medio de la irradiación (con luz ultravioleta) del ergosterol, un esterol presente en hongos y levaduras. Se presenta como cristales blancos o casi blancos, o un polvo cristalino amarillento, y es prácticamente insoluble en agua pero soluble en aceites animales. Un mg de ergocalciferol provee una actividad equivalente a 40.000 UI de vitami-

El ergocalciferol puede ser conocido como calciferol, vitamina D2, viosterol, ergosterol activado o ergosterol irradiado; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

El ergosterol es sensible a la luz, el calor y el aire. Almacenar las cápsulas o el líquido a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegerlo de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ergocalciferol (líquido oral - gotas): 8000 UI/ml (200 μg/ml) en frasco de 60 ml; *Drisdol® Drops* (Sanofi), *Calciferol® Drops* (Schwarz); (producto de venta libre).

Ergocalciferol (cápsulas): 50.000 UI (1,25 mg); *Drisdol*® (Sanofi), *Vitamin D* (Pliva); (Rx).

ERITROMICINA, ERITROMICINA, ESTOLATO DE ERITROMICINA, ETILSUCCINATO DE ERITROMICINA, LACTOBIONATO DE

Gallimycin®

ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico macrólido; también se usa como agente procinético.
- Contraindicaciones: conejos, gerbos, cobayos y hámsteres; uso oral en rumiantes; caballos adultos (presumiblemente); hipersensibilidad.
- ▶ Efectos adversos: malestar gastrointestinal (oral), dolor en caso de inyección IM; tromboflebitis (IV), hipertermia (en potrillos).
- Muchas posibles interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La eritromicina está aprobada para su uso en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos susceptibles en porcinos, ovinos y bovinos. A menudo se emplea cuando el animal muestra hipersensibilidad a las penicilinas o si otros antibióticos son inefectivos contra ciertos microorganismos.

La eritromicina, hasta el presente, se considera uno de los fármacos de elección (junto con la rifampina) para el tratamiento de la infección por *C.* (*Rhodococcus*) equi en potrillos. El estolato de eritromicina y la base microencapsulada parecen ser las formas de la droga más eficaces en potrillos, debido a su mejor absorción y la presentación menos frecuente de efectos adversos.

La eritromicina puede ser usada como agente procinético para aumentar el vaciado gástrico en perros y gatos. También puede ser beneficiosa para el tratamiento de la esofagitis por reflujo.

Farmacologia/Acciones

Por lo general, la eritromicina es un agente bacteriostático, pero en altas concentraciones o contra microorganismos muy susceptibles puede tener acción bactericida. Se cree que los macrólidos (eritromicina y tilosina) actúan uniéndose a la subunidad ribosomal 50S de las bacterias susceptibles, inhibiendo así la formación de unión de péptidos.

La eritromicina tiene actividad in vitro contra cocos grampositivos (estafilococos, estreptococos), bacilos grampositivos (Bacillus anthracis, Corynebacterium, Clostridium spp [no C. difficile],

Listeria, Erysipelothrix) y algunas cepas de bacilos gramnegativos (incluyendo Haemophilus, Pasteurella y Brucella). Algunas cepas de Actinomyces, Mycoplasma, Chlamydia, Ureaplasma y Rickettsia son también inhibidas por la eritromicina. La mayoría de las cepas de la familia Enterobacteriaceae (Pseudomonas, E. coli, Klebsiella, etc.) son resistentes a la eritromicina.

Este antibiótico es menos activo a pH bajos y la mayoría de los clínicos sugieren alcalinizar la orina si se lo va a usar para el tratamiento de infecciones del tracto urinario.

En dosis subantimicrobianas, la eritromicina mimetiza los efectos de la motilina (gatos, personas, conejos) o del 5-hidroxitriptofano₃ (5-HT₃) y estimula la motilidad migratoria y la peristalsis anterógrada. Por medio de la inducción de contracciones antrales, favorece el vaciamiento gástrico. La eritromicina también aumenta la presión esofágica inferior. En los perros, el mecanismo de acción procinético de la eritromicina no está completamente comprendido, pero es probable que se haga a través de la activación de receptores 5-HT₃.

Farmacocinética

La eritromicina se absorbe después de la administración oral en la porción proximal del intestino delgado. Varios son los factores que pueden influir sobre la biodisponibilidad de la droga, incluyendo la sal, la forma de dosificación, la acidez del tracto gastrointestinal, la presencia de alimento en el estómago y el tiempo de vaciamiento gástrico. Tanto la forma base como el estearato son susceptibles a la degradación ácida; para disminuir este efecto, a menudo se utilizan cubiertas protectoras. Tanto el etilsuccinato como el estolato son disociados en la porción superior (proximal) del intestino delgado y luego absorbidos. Después de la inyección IM o SC del producto veterinario en base de polietileno (Erythro®-200; Gallimycin®-200) en los bovinos, la absorción es muy lenta. La biodisponibilidad es de sólo 40% después de la inyección SC y del 65% por vía IM.

La eritromicina se distribuye por todo el cuerpo y la mayoría de los tejidos y líquidos, incluyendo la próstata, los macrófagos y los leucocitos. Los niveles alcanzados en el líquido cefalorraquídeo son malos. En los potrillos, los niveles de eritromicina en las células bronquiolares son equivalentes a los encontrados en el suero, pero la concentración en el líquido de cobertura epitelial pulmonar es más baja. El 73-81% de la eritromicina puede estar unida a las proteínas séricas, pero la sal de estolato lo hace en el 96%. Atraviesa la placenta; los niveles séricos fetales equivalen a un 5-20% de los maternos. En la leche, se pueden detectar niveles de alrededor del 50% a los encontrados en plasma. El volumen de distribución es 2 L/kg en los perros, 3,7-7,2 L/kg en los potrillos, 2,3 L/kg en las yeguas y 0,8-1,6 L/kg en los bovinos. En las vacas lecheras en lactancia, la relación leche:plasma es 6-7.

La eritromicina se excreta sin cambios, sobre todo, por bilis, pero también es parcialmente metabolizada en el hígado a metabolitos inactivos por medio de la N-desmetilación. Parte de la droga es reabsorbida después de su excreción biliar. Sólo un 2-5% de una dosis se elimina sin cambios por orina.

La vida media de eliminación de la eritromicina en varias especies es: 60-90 minutos en perros y gatos, 60-70 minutos en potrillos y yeguas, y 190 minutos en bovinos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La eritromicina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga. En las personas, el estolato ha sido asociado en muy pocos casos con el desarrollo de hepatitis colestásica. Este efecto no parece haber sido documentado en los pacientes veterinarios, pero el estolato probablemente debería ser evitado en pacientes con disfunción hepática preexistente.

Debido a que puede inducir una enterocolitis tóxica, la eritromicina (y otros macrólidos) está contraindicada en conejos, gerbos, cobayos y hámsteres.

Muchos veterinarios creen que la eritromicina está contraindicada en los caballos adultos (véase Efectos adversos) y no se debe administrar en forma oral en rumiantes, ya que provoca diarrea grave.

Efectos adversos

Los efectos adversos son muy poco frecuentes cuando se usa en los pequeños animales, los porcinos, los ovinos o los bovinos. Cuando se invecta por vía IM pueden ocurrir reacciones locales y dolor en el sitio de inyección. La administración oral en ocasiones puede causar alteraciones gastrointestinales (por ej., diarrea, anorexia y vómitos). El edema rectal y el prolapso parcial de ano han sido asociados con la administración de eritromicina en cerdos. Las invecciones IV deben aplicarse lentamente, ya que pueden causar con facilidad tromboflebitis. Pueden ocurrir reacciones alérgicas, pero se piensa que son muy poco habituales.

En los potrillos tratados con eritromicina puede presentarse una leve diarrea autolimitante; sin embargo, es posible la ocurrencia de una enterocolitis grave. La eritromicina puede alterar la homeostasis en los potrillos. Se ha informado que potrillos de 2-4 meses de edad desarrollaron hipertermia asociada con angustia respiratoria y taquipnea. El enfriamiento físico de estos animales ha sido exitoso para controlar este efecto.

Los caballos adultos pueden manifestar una grave diarrea, a veces mortal, por lo que, en ellos, el uso de esta droga es controvertido.

Cuando se emplea como agente procinético, la eritromicina puede aumentar los signos clínicos de molestias intestinales, ya que puede estimular el vaciamiento en el intestino de partículas de alimento más grandes que lo normal.

Seguridad en reproducción y lactancia

A pesar de que la eritromicina no ha demostrado efectos teratogénicos en las ratas, ni se piensa que ella posee un importante potencial teratogénico, sólo debe ser utilizada durante la gestación cuando los beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga y sus sales como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la eritromicina fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

En las personas, la FDA clasificó al etilsuccinato de eritromicina como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La eritromicina se excreta en la leche y se puede concentrar en ésta (relación leche:plasma de 0,5). La Academia Americana de Pediatría considera que la eritromicina es compatible con la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Con la excepción de los efectos adversos antes descritos, la eritromicina es relativamente atóxica; sin embargo, se han documentado reacciones de shock en cerditos que recibieron una sobredosis de la droga.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo eritromicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, fluconazol, itraconazol). Posible aumento de los niveles de la eritromicina.
- CISAPRIDA. La eritromicina puede inhibir el metabolismo del cisaprida y el fabricante informa que el uso conjunto de estas drogas (en las personas) está contraindicado.
- CLORANFENICOL. Hay evidencia in vitro de antagonismo.
- CLINDAMICINA, LINCOMICINA. Hay evidencia in vitro de antagonismo.
- DIGOXINA. La eritromicina puede aumentar los niveles séricos de la digoxina.
- DILTIAZEM, VERAPAMILO. Pueden aumentar los niveles de eritromicina.
- ALCALOIDES DE LA ERGOTAMINA. El uso conjunto puede causar toxicidad aguda con estos alcaloides.
- OMEPRAZOL. La eritromicina y el omeprazol pueden aumentar los niveles plasmáticos de cada una de las drogas.
- WARFARINA. La eritromicina puede potenciar los efectos de los anticoagulantes administrados por vía oral.

La eritromicina puede inhibir el metabolismo de otras drogas que usan la subfamilia CYP3A del sistema enzimático citocromo P450. Dependiendo del índice terapéutico de la droga involucrada se pueden requerir controles terapéuticos y/o reducción de la dosis, si los agentes serán usados en forma conjunta. Estas drogas inclu-

- ALFENTANILO
- **BROMOCRIPTINA**
- **BUSPIRONA**
- **CARBAMACEPINA**
- **CICLOSPORINA**
- DISOPIRAMIDA (también hay riesgo de aumento del intervalo QT)
- **METILPREDNISOLONA**
- MIDAZOLAM, ALPRAZOLAM, TRIAZOLAM
- QUINIDINA (también hay riesgo de aumento del intervalo QT)
- SILDENAFIL
- TACROLIMUS (usado por vía sistémica)
- **TEOFILINA**

Consideraciones de laboratorio

- La eritromicina puede causar falsas elevaciones en los valores de AST y ALT cuando se utilizan determinaciones colorimé-
- Las determinaciones fluorométricas de las catecolaminas urinarias pueden resultar alteradas por la administración concomitante de eritromicina.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 10-20 mg/kg oral 3 veces por día (Aucoin, 2000).
- b) Para infecciones localizadas en tejidos blandos: 10-15 mg/kg oral cada 8 horas, o 15-25 mg/kg oral cada 12 horas durante 7-10 días.

Para bacteriemia e infecciones sistémicas: 22 mg/kg oral o IV cada 8 horas, tanto tiempo como sea necesario (Greene y Watson, 1998).

Como agente procinético:

a) 0,5-1 mg/kg oral cada 8 horas (Hall y Washabau, 2000).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 10-20 mg/kg oral, 3 veces por día (Aucoin, 2000).
- b) Para infecciones en tejidos blandos localizadas: 10-15 mg/kg oral cada 8 horas o 15-25 mg/kg oral cada 12 horas durante 7-10 días.

Para bacteriemias e infecciones sistémicas: 22 mg/kg oral o IV cada 8 horas, tanto tiempo como sea necesario (Greene y Watson, 1998).

Como agente procinético:

a) 0,5-1 mg/kg oral cada 8 horas (Hall y Washabau, 2000).

HURONES:

Para infecciones susceptibles:

a) 10 mg/kg oral 4 veces por día (Williams, 2000).

M AVES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Suspensión oral: 60 mg/kg oral cada 12 horas (Hoeffer, 1995).
- b) Rátidas: 5-10 mg/kg oral 3 veces por día (Jenson, 1998).

BOVINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 4-8 mg/kg IM cada 12-24 horas (Jenkins, 1987b).
- b) Para la bronconeumonía y la neumonía fibrinosa en bovinos, asociadas con bacterias sensibles a la eritromicina y resistentes a sulfas, penicilina G y tetraciclinas: usar Erythro-200® a 44 mg/kg IM cada 24 horas durante un máximo de 4 días. Inyectar no más de 10 ml por cada sitio de inyección. No inyectar en un sitio previamente utilizado. Pueden ocurrir graves reacciones tisulares locales. A esta dosis, se recomienda un tiempo de retiro previo a la faena de 30 días (Hjerpe, 1986).

Para la mastitis:

- a) Vaca seca (usando la fórmula para vaca seca): sacar la leche del cuarto afectado, limpiar y desinfectar. Introducir el contenido de una jeringa en cada cuarto afectado en el momento de vaca seca. Cerrar el orificio del pezón con suave presión y masajear la ubre.
- b) Vaca lactante (usando la fórmula para vaca lactante): seguir las instrucciones arriba descritas, pero repetir después de cada ordeñe, por 3 aplicaciones. (Instrucciones en el prospecto del producto; Erythro®-Dry y Erythro®-36 - Ceva)

EQUINOS:

Para el tratamiento de las infecciones por C. (Rhodococcus) equi en potrillos:

- a) Eritromicina: 15-25 mg/kg oral cada 12-24 horas, junto con rifampina (5 mg/kg oral cada 12 horas). Puede ser necesario mantener el tratamiento durante 1-3 meses (Chaffin, 2006b).
- b) Eritromicina: 25 mg/kg oral cada 12 horas junto con rifam-

pina (3-5 mg/kg oral cada 12 horas). Si el uso de la rifampina tiene un costo prohibitivo, emplear sólo eritromicina. Tratar durante 4-6 semanas o hasta que los pulmones estén radiográficamente limpios (Foreman, 1999).

Para el tratamiento de la enteropatía proliferativa causada por *L. intracelularis* en potrillos:

a) Estolato de eritromicina: 25 mg/kg oral cada 6-8 horas, junto con rifampina (10 mg/kg oral cada 12 horas) durante un mínimo de 21 días (Lavoie y Drolet, 2003).

Para infecciones susceptibles:

 a) Potrillos: estolato de eritromicina: 25 mg/kg oral cada 6 horas; gluceptato de eritromicina: 5 mg/kg IV cada 4-6 horas (Caprile y Short, 1987; Brumbaugh, 1999).

Como agente procinético:

a) 0,1-1 mg/kg IV o lactobionato de eritromicina a 2,2 mg/kg IV en un lapso de 30-60 minutos cada 6 horas. La dosis para un caballo de 450 kg es 1 g (Moore, 1999).

PORCINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) Para las infecciones respiratorias: 2,2-6,6 mg/kg IM 1 vez por día.
- b) Para la diarrea en los cerditos: 22 mg/kg IM en 1 o más tomas diarias (Instrucciones en el prospecto; *Erythro®-100* y *Erythro®-200* Ceva).

OVINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) Para las infecciones respiratorias en animales gerontes: 2,2 mg/kg IM, 1 vez al día, según esté indicado.
- b) Para la prevención de la "disentería" en los corderos recién nacidos, cuando es probable que el agente causal sea susceptible a la eritromicina: 123 mg/kg IM 1 vez, inmediatamente después del nacimiento. (Instrucciones en el prospecto; Erythro®-100 y Erythro®-200 Ceva).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (control periódico de la función hepática, si el paciente es tratado con estolato de eritromicina por largo plazo; puede no ser necesario en los potrillos que están recibiendo eritromicina junto con rifampina para la infección por Rhodococcus equi).

Información al cliente

- El producto para uso IM de 100 mg/ml (Erythro®-100) y el de 200 mg/ml (Erythro®-200) tiene instrucciones bastante específicas acerca de dónde y cómo debe inyectarse la droga. Véanse las instrucciones presentadas en el prospecto para así obtener más información antes de usar.
- Cuando se administra por vía oral a los pequeños animales, hacerlo con el estómago vacío; si se presentan signos gastrointestinales (vómitos, falta de apetito, diarrea), continuar la administración junto con alimento. Las formas estolato, etilsuccinato o con cubierta entérica de la eritromicina pueden ser administradas con alimento o sin él.
- Si los efectos adversos gastrointestinales son graves o persisten, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

La eritromicina es un antibiótico macrólido producido a partir de

Streptomyces erythreus; es una base débil que está disponible en el comercio en varias sales y ésteres. Tiene un pK, de 8,9.

La eritromicina base se presenta como un polvo cristalino blanco a ligeramente amarillento, inodoro o casi sin olor, de sabor amargo. Alrededor de 1 mg es soluble en 1 ml de agua; es soluble en alcohol.

El estolato de eritromicina se presenta como un polvo cristalino blanco, casi sin sabor ni olor. Es prácticamente insoluble en agua y alrededor de 50 mg son solubles en 1 ml de alcohol. También puede ser conocido como laurilsulfato propionato de eritromicina.

El etilsuccinato de eritromicina se presenta como un polvo cristalino blanco a ligeramente amarillo, casi sin sabor ni olor. Es muy poco soluble en agua y libremente soluble en alcohol.

El lactobionato de eritromicina se presenta como cristales o polvo blanco a ligeramente amarillo. Puede tener algo de olor y es libremente soluble en agua y alcohol.

La eritromicina también se conoce como erythromycinum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas y las tabletas de eritromicina (base) deben almacenarse en envases herméticos a temperatura ambiente (15-30 °C). Las preparaciones con estolato de eritromicina deben ser protegidas de la acción de la luz. Para retener la palatabilidad, la suspensión oral debe ser refrigerada.

El etilsuccinato de eritromicina en tabletas o polvo para formar suspensiones orales debe guardarse en envases herméticos a temperatura ambiente. La suspensión oral disponible en el comercio debe mantenerse en la heladera para conservar la palatabilidad. Una vez vendidas, las suspensiones orales son estables durante un mínimo de 14 días a temperatura ambiente, pero hay productos individuales que pueden tener una estabilidad más prolongada.

El lactobionato de eritromicina en polvo para invección debe almacenarse a temperatura ambiente. Para la reconstitución inicial (en los frascos), sólo se debe usar agua estéril para inyección. Una vez reconstituida, la droga será estable durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 2 semanas si es refrigerada. Para preparar el producto para realizar una infusión IV continua o intermitente, la droga se diluye nuevamente con cloruro de sodio al 0,9%, solución lactada de Ringer o Normosol-R. Se pueden utilizar otras soluciones para preparar la infusión, pero primero deben ser neutralizadas con bicarbonato de sodio al 4% (1 ml por cada 100 ml de solución). A un pH inferior a 5,5, la droga es inestable y pierde potencia con rapidez. Muchas drogas son incompatibles con el lactobionato de eritromicina; se sugiere consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos hospitalarios para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Eritromicina, 100 mg/ml para invección IM (con aminobenzoato de butilo al 2% como anestésico local) en frascos de 100 ml; Gallimycin®-100 (Bimeda); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos, ovinos y porcinos. Tiempo de retiro preordeñe (cuando se usa según lo indicado): 72 horas. Tiempo de retiro previo a faena (cuando se usa según lo indicado): 14 días para bovinos, 3 días para ovinos y 7 días para porcinos.

Puede haber premezclas con eritromicina sola o en combinación con otras drogas para su uso en cerdos y/o pollos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Eritromicina base (tabletas con cubierta entérica y liberación demorada): 250 mg, 333 mg y 500 mg; Ery-Tab® (Abbott); (Rx).

Eritromicina base (tabletas con película protectora): 250 mg v 500 mg; Erythromycin Filmtabs® (Abbott); (Rx).

Eritromicina base (tabletas con partículas de polímero como cobertura): 333 mg y 500 mg; PCE Dispertab® (Abbott); (Rx).

Eritromicina base (pellets con liberación demorada y cubierta entérica): 250 mg; Eryc® (FH Faulding & Co Ltd.); genérico; (Rx). Eritromicina, estolato de (en suspensión): 125 mg (como base) cada 5 ml en frascos de 473 ml y 250 mg (como base) cada 5 ml en frascos de 473 ml; genéricos (Alpharma); (Rx).

Eritromicina, estearato de (tabletas con cobertura protectora): 250 mg, 500 mg; Erythrocin Stearate® (Abbott); (Rx).

Eritromicina, etilsuccinato de (tabletas): 400 mg; E.E.S. 400® (Abbott); genérico; (Rx).

Eritromicina, etilsuccinato de (polvo para suspensión oral): 200 mg cada 5 ml cuando se reconstituye a 60 ml (sólo 400 mg), 100 ml, 200 ml y UD con 5 ml; E.E.S.® Granules (Abbott); EryPed® 200 y 400 (Abbott); (Rx).

Eritromicina, etilsuccinato de (suspensión oral): 200 mg/5 ml en frascos de 100 y 480 ml; EES 200® (Abbott); genérico; (Rx).

Eritromicina, etilsuccinato de (suspensión oral): 400 mg/5 ml en frascos de 100 y 480 ml; EES 400® (Abbott); genérico; (Rx).

Eritromicina, etilsuccinato de (suspensión oral): 100 mg/2,5 ml en frascos de 50 ml; EryPed Drops® (Abbott); (Rx).

Eritromicina, lactobionato de (polvo para inyección): 500 mg y 1 g (como lactobionato) en frascos, frascos colgantes y frascos ADD-Vantage; Erythrocin® (Abbott); (Rx); genérico; (Rx).

Eritromicina y sulfisoxazol (gránulos para suspensión oral): etilsuccinato de eritromicina (actividad equivalente a 200 mg de eritromicina) y acetil sulfisoxazol (equivalente a 600 mg de sulfisoxazol) cada 5 ml, cuando se reconstituye en frascos de 100 ml, 150 ml y 200 ml; Eryzole® (Alra); Pediazole® (Ross); genérico; (Rx).

También se encuentran disponibles preparaciones para uso tópico y oftálmico.

ERTAPENEM SÓDICO

Invanz®

ANTIBIÓTICO DEL TIPO CARBAPENEM

Consideraciones al recetar

- Antibiótico carbapenem similar al imipenem y el meropenem pero con un espectro de acción más estrecho.
- No es efectivo contra Pseudomonas ni Acinetobacter.
- Puede ser necesario administrarlo I vez por día.
- ▶ Se dispone de muy poca información sobre el uso de esta droga en perros o gatos; puede ser considerada de uso bajo investigación.

Usos/Indicaciones

El ertapenem puede ser útil para el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes, en particular cuando el uso de aminoglucósidos implicaría un riesgo (por ej., ante insuficiencia renal) o no sería efectivo (por ej., resistencia o infecciones en el SNC) y cuando el meropenem no está disponible. A

pesar de que el ertapenem tiene un amplio espectro, no es activo contra Pseudomonas aeruginosa. Podría ser útil contra infecciones bacterianas mixtas anaeróbicas/aeróbicas gramnegativas en los casos en los que Pseudomonas aeruginosa no se considera un posible patógeno.

Farmacología/Acciones

El ertapenem es un antibiótico del tipo carbapenem similar al imipenem y el meropenem. Al igual que otros beta-lactámicos, inhibe la síntesis de la pared bacteriana y suele ser bactericida.

El ertapenem tiene un amplio espectro antibacteriano, similar al del imipenem, pero es más activo contra Enterobacteriaceae y anaerobios, tiene una actividad equivalente contra bacterias grampositivas y mínima actividad contra Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter. Los estafilococos resistentes a la meticilina y los enterococos suelen ser resistentes a esta droga. Debido a que el ertapenem, al igual que el meropenem, es más estable que el imipenem ante la dehidropeptidasa renal I, no requiere el agregado de cilastina para inhibir dicha enzima.

Farmacocinética

En el momento de escribir esta monografía, no había datos disponibles sobre la farmacocinética para perros y gatos.

En las personas, la droga debe ser administrada por vía parenteral, ya que no se absorbe en grado apreciable cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad IM es del 90%, aproximadamente, y los niveles plasmáticos máximos se producen en unas 2,3 horas. El ertapenem exhibe una unión a las proteínas plasmáticas humanas que depende de la dosis. En concentraciones plasmáticas inferiores a 100 µg/ml se une en un 95%; a 300 µg/ml se une en el 85%. La biotransformación del ertapenem no depende del metabolismo hepático, ya que el principal metabolito (inactivo) se forma por hidrólisis del anillo beta-lactámico. Aproximadamente el 80% de la dosis IV se excreta por orina, en partes iguales entre el metabolito inactivo y la forma sin modificar de la droga. Aproximadamente un 10% de la droga se excreta por heces. En los adultos jóvenes y sanos, la vida media de eliminación es de unas 4 horas; en pacientes pediátricos es de alrededor de 2,5 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ertapenem está contraindicado en pacientes que muestran hipersensibilidad a éste u otros carbapenems, y en aquellos que han desarrollado anafilaxis después de recibir cualquier antibiótico beta-lactámico. Está contraindicado en pacientes hipersensibiles a la lidocaína u otros anestésicos locales de tipo amida (si se usa IM con lidocaína al 1% como diluyente).

Como el ertapenem no hay sido muy utilizado en la práctica clínica en medicina veterinaria y hay poca información publicada acerca de su uso en perros o gatos, su empleo se debe considerar bajo investigación.

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos del ertapenem en perros o gatos es desconocido. En las personas, el desarrollo de reacciones en el sitio de inyección IV es la reacción adversa observada con mayor frecuencia. Los efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), dolor de cabeza o taquicardia han sido informados en ocasiones. Rara vez se han observado hipersensibilidad o efectos sobre el SNC (alucinaciones, agitación, convulsiones, etc.).

Seguridad en reproducción y lactancia

El ertapenem atraviesa la placenta en ratas, pero no se han infor-

mado efectos teratogénicos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Aunque no se puede descartar el riesgo, es probable que el uso del ertapenem durante la lactancia sea seguro.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación inadvertida es poco probable. Las personas que recibieron 3 g por vía IV tuvieron una mayor incidencia de náuseas y diarrea. Si ocurre una sobredosis y se presentan efectos adversos, efectuar el tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ertapenem, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ PROBENECIDA. En las personas, la administración de ertapenem junto con probenecida puede aumentar el área bajo la curva del primero en un 25% y su vida media de eliminación en alrededor de un 20%. Debido a estos efectos relativamente pequeños, el fabricante no recomienda usar probenecida para extender la vida media del ertapenem.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones de laboratorio específicas o de interés.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Nota: hay poca información acerca del uso del ertapenem en perros o gatos y, por lo tanto, su uso se debe considerar bajo investigación. Cuando se va a administrar esta droga, se sugiere usar la dosis pediátrica humana (15 mg/kg IV o IM cada 12 horas, sin exceder una dosis diaria de 1 g). Para obtener datos y recomendaciones adicionales, consúltese la bibliografía sobre el tema.

Controles

- Eficacia clínica (recuento leucocitario, fiebre, etc.).
- Efectos adversos (podrían ser: gastrointestinales, neurotoxicidad, hipersensibilidad); en las personas que reciben ertapenem durante un período prolongado, se sugiere hacer un control periódico de la función hepática, hematopoyética y renal.

Información al cliente

■ Los clientes deben conocer la naturaleza experimental del uso de esta droga en animales y comprender que debe ser administrada sólo por profesionales.

Química/Sinónimos

El ertapenem sódico es un antibiótico sintético 1-(beta) metil carbapenem que se presenta como un polvo cristalino higroscópico, blanco a blanquecino. Es soluble en agua y en solución

El ertapenem también se conoce como L-749345, ML-0826, ZD-4433, ertapenemum o Invanz®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable de 1 g contiene aproximadamente 6 mEq de sodio y 175 mg de bicarbonato de sodio (como excipiente). Debe guardarse a una temperatura de hasta 25 °C.

Para el uso IV, el contenido del frasco puede ser reconstituido con 10 ml de agua para inyección, agua bacteriostática para inyección o cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Luego, se bate hasta disolver el polvo y se transfiere de inmediato a un sachet de 50 ml con cloruro de sodio al 0,9%. No usar diluventes que contengan dextrosa. Una vez reconstituido y diluido en solución salina normal para uso IV, el ertapenem es estable a temperatura ambiente durante 6 horas. Si es refrigerado, se puede conservar durante 24 horas y usar dentro de las 4 horas posteriores a su extracción de la heladera. No congelar las soluciones reconstituidas

Si el ertapenem va a ser dado IM, diluir el frasco con 3,2 ml de cloruro de lidocaína al 1% para invección (sin epinefrina). Usar dentro de la hora. No dar por vía IV.

No mezclar el ertapenem con otros medicamentos o soluciones para uso IV que contengan dextrosa.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ertapenem sódico (polvo para inyección): frascos con 1 g (como ertapenem); Invanz® (Merk); (Rx).

ESMOLOL, CLORHIDRATO DE

Brevibloc®

BETA,-BLOQUEANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Beta₁-bloqueante de acción ultracorta usado por vía IV para el tratamiento por corto plazo de las arritmias supraventriculares o para determinar si los beta,-bloqueantes son efectivos para controlar la arritmia.
- ▶ Contraindicaciones: pacientes con insuficiencia cardíaca global, bloqueos atrioventriculares de 2º o 3er grado, bradicardia sinusal, o en shock cardiogénico.
- Precaución: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar broncoconstrictiva o diabetes mellitus.
- ▶ Efectos adversos: hipotensión y bradicardia son los efectos observados con mayor frecuencia.

Usos/Indicaciones

El esmolol puede ser utilizado como droga de prueba para indicar si se requiere el tratamiento con un beta-bloqueante como agente antiarrítmico, en particular en los gatos con cardiomiopatía hipertrófica, o como una infusión para el tratamiento a corto plazo de las taquiarritmias supraventriculares (por ej., fibrilación/aleteo atrial, taquicardia sinusal).

Farmacología/Acciones

El esmolol bloquea principalmente a los receptores beta, -adrenér-

gicos en el miocardio. A la dosis clínica, el esmolol no tiene ninguna actividad simpaticomimética intrínseca y, a diferencia del propranolol, no posee efectos estabilizadores de membrana (como la quinidina) o efectos broncoconstrictores. Los efectos cardiovasculares secundarios al esmolol incluyen actividad inotrópica y cronotrópica negativas, efectos que pueden conducir a la reducción de la demanda miocárdica de oxígeno. Las presiones sanguíneas sistólica y diastólica están reducidas en reposo y durante el ejercicio. Se piensa que el efecto antiarrítmico del esmolol se debe al bloqueo de la estimulación adrenérgica sobre los potenciales del marcapasos cardíaco. El esmolol aumenta la longitud del ciclo sinusal, enlentece la conducción nodal atrioventricular y prolonga el tiempo de recuperación del nodo sinusal.

Farmacocinética

Después de la invección IV, el esmolol se distribuye rápida y ampliamente, pero no ingresa en cantidades apreciables en el SNC, el bazo ni los testículos. La vida media de distribución es de unos 2 minutos. Los niveles en sangre en estado estable se logran en unos 5 minutos si se administra una dosis de ataque, o en unos 30 minutos si no se utiliza esta última. Se desconoce si la droga atraviesa la placenta o si ingresa en la leche. El esmolol se metaboliza rápidamente en la sangre por acción de las estearasas a un metabolito prácticamente inactivo. La disfunción renal o hepática no alteran de manera apreciable las características de eliminación. La vida media terminal es de unos 10 minutos y la duración de acción, una vez suspendida la infusión IV, es de unos 20 minutos en los perros.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El esmolol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca global, bloqueo atrioventricular de 2º o 3er grado, bradicardia sinusal, o en shock cardiogénico. Se lo debe usar con cuidado (evaluar beneficios vs riesgo) en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar broncoconstrictiva o diabetes mellitus.

Efectos adversos

A la dosis usual, los efectos adversos no son comunes y, por lo general, son una extensión de los efectos farmacológicos de la droga. La hipotensión (con los signos clínicos resultantes) y la bradicardia son los efectos adversos observados con mayor frecuencia. Éstos son, la mayoría de las veces, de naturaleza transitoria y leves. El esmolol puede enmascarar ciertos signos clínicos de hipoglucemia (como lo son el aumento de la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea).

Seguridad en reproducción y lactancia

Los estudios llevados a cabo en ratas y conejos no demostraron efectos teratogénicos cuando se usa una dosis hasta 3 veces la dosis máxima de mantenimiento en personas. Dosis más altas (8 veces o más) produjeron muerte materna o reabsorción fetal en algunos casos.

Se desconoce si el esmolol se excreta por leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL₅₀ IV es, aproximadamente, 32 mg/kg. Los perros que recibieron 2 mg/kg/minuto durante 1 hora no mostraron efectos adversos; la dosis de 3 mg/kg/minuto durante 1 hora produjo ataxia y salivación, y 4 mg/kg/minuto durante 1 hora provocó rigidez muscular, temblores, convulsiones, ptosis, vómitos, hiperpnea, vocaliaciones y prostación. Todos estos efectos se resolvieron dentro de los 90 minutos posteriores a la finalización de la infusión. Debido a la corta duración de la acción de la droga, la suspensión de la administración o la reducción de la dosis puede ser todo lo

requerido; de lo contrario, se puede iniciar un tratamiento sintomático y de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo esmolol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- **DIGOXINA.** El esmolol puede aumentar los niveles séricos de digoxina hasta en un 20% pero estas drogas han sido utilizadas juntas en forma segura y efectiva.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA. El uso concurrente de inhibidores de la monoamino oxidasa y esmolol no se recomienda debido a los posibles riesgos de hipertensión.
- MORFINA. Ajustar la dosis de esmolol con cuidado en los pacientes que también están recibiendo morfina, ya que ésta puede aumentar la concentración sérica de esmolol en estado estable hasta en un 50%.
- RESERPINA. Pueden verse efectos aditivos (hipotensión, bradicardia) si se la usa junto con el esmolol.
- VASOCONSTRICTORES/INOTRÓPICOS (por ej., dopamina, epinefrina, norepinefrina). Si la resistencia vascular periférica es alta, hay un mayor riesgo para bloquear la contractilidad cardíaca; no se recomienda el uso del esmolol para el control de la taquicardia supraventricular en pacientes que están recibiendo estas drogas.
- VERAPAMILO. En las personas, en particular en aquellas con grave cardiomiopatía, ha ocurrido un paro cardíaco en algunas pocas ocasiones.

Posologias

CANINOS:

Para acción beta-bloqueante ultracorta (para el tratamiento o como terapia adyuvante de las arritmias ventriculares):

a) Puede administrarse de dos formas: 1) Una dosis de ataque inicial de 0,25-0,5 mg/kg (250-500 μg/kg) por vía IV en forma de bolo lento (1-2 minutos), seguida luego por una infusión a ritmo constante de 10-200 μg/kg/minuto; o 2) comenzar con una infusión IV a ritmo constante de 10-200 μg/kg/minuto sin la dosis de ataque en bolo. Si no se da esta última, el efecto máximo se producirá en unos 10-20 minutos.

La dosis de ataque y la dosis extrema superior en la infusión sólo deben emplearse en los perros con función cardíaca normal. En aquellos con cardiomiopatía dilatada o regurgitación mitral graves no se usa una dosis de ataque, y es necesario comenzar la infusión a ritmo constante a 10-20 µg/kg/minuto ajustando la dosis cada 10 minutos hasta alcanzar el efecto final (Kittleson, 2006c).

- b) Para taquicardias supraventriculares: 0,05-0,1 mg/kg (50-100 μg/kg) en bolo IV lento (2 minutos); repetir cada 5 minutos hasta un máximo de 0,5 mg/kg (500 μg/kg). (Fine, 2006; Rush, 2005b).
- c) Dosis de ataque: 200-500 μg/kg IV en 1 minuto, seguida por una infusión IV a ritmo constante de 25-200 μg/kg/minuto (Ware, 2000).
- d) Dar bolos cada vez mayores (incrementos de 0,05 a 0,1 mg/kg) cada 5 minutos hasta alcanzar una dosis máxima de 0,5 mg/kg; o como una infusión de 50-200 μg/kg/minuto. Si no ocurre la conversión de la arritmia, se pueden agregar

otras drogas con efecto inotrópico negativo (por ej., diltiazem o verapamilo) 30 minutos después de la administración del esmolol (Russell y Rush, 1995).

FELINOS:

Para acción beta-bloqueante ultracorta, para el tratamiento o como terapia adyuvante de las arritmias ventriculares, o en gatos con cardiomiopatía hipertrófica, a los efectos de determinar si los beta-bloqueantes reducirán la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo resultado del movimiento sistólico anterior de la válvula mitral:

- a) En los gatos con cardiomiopatía hipertrófica: una dosis de ataque inicial de 0,25-0,5 mg/kg (250-500 μg/kg) en forma de bolo IV lento (1-2 minutos) seguida por una infusión IV a ritmo constante de 10-200 μg/kg/minuto (Kittleson, 2006c).
- b) Dosis de ataque de 200-500 μg/kg IV en 1 minuto, seguida por una infusión IV a ritmo constante de 25-200 μg/kg/ minuto (Ware, 2000).

Controles

- Presión sanguínea.
- Electrocardiograma.
- Frecuencia cardíaca.

Información al cliente

■ El esmolol sólo debe ser usado en pacientes internados en lugares donde se pueda llevar a cabo un control apropiado.

Química/Sinónimos

El esmolol es un bloqueante beta₁-adrenérgico de corta acción que se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino. No es tan lipofílico como el labetolol o el propranolol, pero es comparable al acebutolol; 650 mg son solubles en 1 ml de agua y 350 mg son solubles en 1 ml de alcohol.

El clorhidrato de esmolol también se conoce como ASL-8052, Brevibloc® o Miniblock®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El concentrado para inyección debe almacenarse a temperatura ambiente; no se debe congelar y debe ser protegido del excesivo calor. Es una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla. Se le asigna una fecha de vencimiento de 3 años a partir de su elaboración.

Después de diluirlo a una concentración de 10 mg/ml, el clorhidrato de esmolol es estable (refrigerado o a temperatura ambiente) durante un mínimo de 24 horas en las soluciones IV utilizadas con frecuencia. El esmolol puede ser diluido en dextrosa al 5%, solución lactada de Ringer, en solución salina normal o en combinaciones de éstas. A la concentración mencionada, la droga es compatible con digoxina, dopamina, fentanilo, lidocaína, sulfato de morfina, nitroglicerina y nitroprusiato. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o un farmacéutico hospitalario para obtener información específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA-

Esmolol, clorhidrato de (invección): 10 mg/ml en frascos de 10 ml; 20 mg/ml de frascos de 5 ml y en sachet de 100 ml; y 250 mg/ml en ampollas de 10 ml; Brevibloc® (Baxter); genérico; (Rx).

ESPECTINOMICINA, **CLORHIDRATO DE** ESPECTINOMICINA. SULFATO DE

Adspec®, Spectam®

ANITIBÓTICO AMINOCICLITOL

Consideraciones al recetar

- ▶ Antibiótico aminociclitol usado principalmente en los animales productores de alimento; espectro relativamente amplio pero con mínima actividad contra anaerobios y la mayoría de las cepas de Pseudomonas.
- De Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga.
- ▶ Efectos adversos: mínimos cuando se usa a las dosis aprobadas; es probable que sea menos nefrotóxico y ototóxico que otros aminociclitoles. Puede causar bloqueo neuromuscular y edema en el sitio de inyección SC.

Usos/Indicaciones

Aunque ocasionalmente se utiliza en perros, gatos y caballos para infecciones susceptibles, la espectinomicina sólo está aprobada para ser usada en bovinos, pollos, pavos y porcinos. Véase Posologías para más información sobre sus usos aprobados.

Farmacología/Acciones

La espectinomicina es principalmente un antibiótico bacteriostático que inhibe la síntesis proteica en las bacterias susceptibles por medio de su unión con la subunidad ribosomal 30S.

La espectinomicina tiene actividad contra una amplia variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Salmonella, estreptococos, estafilococos y Mycoplasma. Tiene mínima actividad contra anaerobios, la mayoría de las cepas de Pseudomonas, Chlamydia y Treponema.

En medicina humana, la espectinomicina se usa principalmente por su actividad contra Neisseria gonorrhoeae.

Farmacocinética

Después de la administración oral, sólo se absorbe un 7% de la dosis, pero la droga que permanece en el tracto gastrointestinal es activa. Cuando se inyecta por vía SC o IM, la droga se absorbe bien y alcanza la concentración máxima en 1 hora, aproximadamente.

Los niveles tisulares de la droga absorbida son más bajos que aquellos encontrados en el suero. La espectinomicina no ingresa en cantidad apreciable en el líquido cefalorraquídeo ni el globo ocular y no se une en grado significativo a las proteínas plasmáticas. Se desconoce si atraviesa la placenta o ingresa a la leche.

La droga absorbida se excreta a través de filtración glomerular por la orina, en su mayor parte sin sufrir modificaciones. En los bovinos, la vida media terminal es de unas 2 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La espectinomicina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga.

Efectos adversos

Cuando se usa en la forma aprobada, los efectos adversos son poco probables. Se ha informado que esta droga administrada por vía parenteral es mucho más segura que otros antibióticos del mismo grupo, pero es poco lo que se sabe acerca de su uso prolongado. Es probable que sea seguro decir que la espectinomicina es significativamente menos ototóxica y nefrotóxica que otros antibióticos del grupo que son usados con frecuencia, pero ella puede causar bloqueo neuromuscular. La administración parenteral de calcio suele revertir este bloqueo.

Los efectos adversos que han sido registrados en personas que recibieron esta droga en estudios monodosis o multidosis, incluyen molestias en el sitio de inyección, aumento del NUS, la FA y la ALT, y disminución de la hemoglobina, el hematócrito y la depuración de creatinina. Aunque aumenta el valor del NUS y disminuye la depuración de la creatinina y la producción de orina, no se ha demostrado toxicidad renal global con el uso de esta droga.

Los bovinos que reciben la forma de sulfato por vía SC han desarrollado inflamación en el sitio de inyección.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

No se sabe si la espectinomicina se excreta en la leche; usar con cuidado cuando se la adminsitra a pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró infromación específica respecto a la sobredosis oral, pero debido a que la absorción de la droga es despreciable posterior a la administración oral, es poco probable que se produzca una toxicidad significativa a través de esta vía.

La inyección de 90 mg produjo ataxia transitoria en pavipollos.

Interacciones medicamentosas

■ Se ha registrado antagonismo cuando la espectinomicina se usa junto con cloranfenicol o tetraciclina.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 5,5-11 mg/kg cada 12 horas o 22 mg/kg oral cada 12 horas (para infecciones entéricas; la droga no se absorbe) (Kirk, 1989).
- b) 5-10 mg/kg IM cada 12 horas (Davis, 1985).
- c) Para gastroenteritis infecciosa aguda: 5-12 mg/kg IM cada 12 horas (DeNovo, 1986).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) Para gastroenteritis infecciosa aguda: 5-12 mg/kg IM cada 12 horas (DeNovo, 1986).

■ BOVINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para la bronconeumonía y la neumonía fibrinosa: 33 mg/kg
 SC cada 8 horas. Tiempo de retiro sugerido = 60 días (Hjerpe, 1986).
- b) 22-39,6 mg/kg/día IM dividido en 3 aplicaciones diarias (Upson, 1988).
- c) Para la enfermedad respiratoria bovina: 10-15 mg/kg SC (en el cuello; no más de 50 ml por cada sitio de inyección) 1 vez por día (cada 24 horas) durante 3-5 días consecutivos (Instrucciones en el prospecto; Adspec®).

■ EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 20 mg/kg IM 3 veces por día (Robinson, 1987).
- Para la neumonía: 20 mg/kg IM cada 8 horas; puede causar miositis local. Datos insuficientes para comentar su uso (Beech, 1987b).

PORCINOS:

Para las infecciones entéricas susceptibles:

- a) 10 mg/kg, oral, cada 12 horas (Howard, 1986).
- b) Para la enteritis bacteriana (diarrea blanca) en cerditos asociada con *E. coli* susceptible a la espectinomicina: 50 mg/4,5 kg, oral, 2 veces por día, durante 3-5 días (Instrucciones en el prospecto; *Spectam Scour-Halt*® Ceva).
- c) 10 mg/kg IM cada 12 horas (Baggot, 1983).

AVES:

a) Para la aerosaculitis asociada con *M. meleagridis* o para la enfermedad respiratoria crónica asociada con *E. coli* en pavipollos (de 1-3 días de edad): inyectar 0,1 ml (10 mg) SC en la base del cuello.

Para el control o la disminución de la mortalidad debido a infecciones por *M. synoviae, S. typhimurium, S.infantis y E. coli* en pollos recién nacidos: diluir la inyección con solución salina normal hasta una concentración de 2,5-5 mg/0,2 ml e inyectar SC (Instrucciones en el prospecto; *Spectam*® *Injectable* - Ceva).

b) Para la prevención y el control de la enfermedad respiratoria crónica asociada con *Mycoplasma gallisepticum* en pollos parrilleros: agregar cantidad suiciente al agua de bebida como para lograr una concentración final de 2 g/3,8 L.

Para la sinovitis infecciosa asociada con *Mycoplasma synoviae* en pollos parrilleros; agregar cantidad suficiente al agua de bebida como para lograr una concentración final de 1 g/3,8 L.

Para mejorar la ganancia de peso/la eficiencia alimenticia en pollos parrilleros criados sobre piso: agregar cantidad suficiente al agua de bebida como para lograr una concentración suficiente de 0,5 g/3,8 L (Instrucciones en el prospecto; *Spectam® Water-Soluble* - Ceva).

Controles

■ Eficacia clínica.

Química/Sinónimos

La espectinomicina, un antibiótico aminociclitol obtenido a partir de *Streptpomyces spectabilis*, está disponible en sales de diclorhidrato pentahidrato y sulfato hexahidrato. Se presenta como un polvo cristalino blanco a beige pálido con un pK_a de 7 y 8,7. Es libremente soluble en agua y casi insoluble en alcohol.

La espectinomicina también se conoce como M-141, actinoespectacina, spectinomycini, U-18409AE, Adspec®, Amtech Spectam®, Kempi®, Kirin®, Spectoguard Scour-Chek®, Stanilo®, Togamycin®, Trobicin®, Trobicine® y Vabicin®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que se den instrucciones en contrario, los productos con espectinomicina deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C). Protegerlos de la congelación.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Espectinomicina, sulfato de (inyectable): 100 mg/ml en frascos de 500 ml; $Adspec^{\oplus}$ (Pharmacia & Upjohn); (Rx). Cuando se usa en la forma aprobada, el tiempo de retiro previo a faena en bovinos es 11 días; no usar en terneras destinadas a faena ni en ganado lechero de 20 meses de edad o más.

Espectinomicina (inyectable): 100 mg/ml en frascos de 500 ml; Amtech Spectam® Injectable (IVX); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en pavipollos de 1-3 días de edad y en pollos recien nacidos.

Espectinomicina (concentrado hidrosoluble): 0,5 g de espectinomicina por gramo de *Spectam® Water Soluble* (Bimeda); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en pollos (no en ponedoras). Tiempo de retiro previo a faena (usando dosis aprobadas) = 5 días.

Espectinomicina (solución oral): 50 mg/ml en botella con bomba de 240 ml y en botella sin bomba de 500 ml y 1000 ml; *Amtech Spectam Scour-Halt*® (IVX), *Spectoguard Scour-Chek*® (Bimeda), *Spectam Scour-Halt*® (AgriPharm); (productos de venta libre). Aprobado para su uso en porcinos (que pesan menos de 7 kg y tienen 4 semanas de edad). Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis aprobada) = 21 días.

Espectinomicina/Lincomicina en relación 2:1

LS 50 Water Soluble Powder® (Pharmacia & Upjohn); Sepclinx-50® (Bimeda); genérico (IVX, AgriLabs); en paquetes con 75 g. Cada paquete contiene 16,7 g de lincomicina y 33,3 g de espectinomicina. Aprobado para su uso en pollos de hasta 7 días de edad.

Lincomicina 50 mg/espectinomicina 100 mg cada 1 ml en frascos de 20 ml; *Linco-Spectim*® *Steril Solution* (Pharmacia & Upjohn); (producto de venta libre). Aprobado par su uso sólo en diluyentes de semen.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Espectinomicina (polvo para inyección): 400 mg (como clorhidrato) por ml después de la reconstitución en frascos de 2 g con 3,2 ml de diluyente; *Trobicin*® (Upjohn); (Rx).

ESPIRONOLACTONA

Aldactone®

ANTAGONISTA DE LA ALDOSTERONA

Consideraciones al recetar

- Antagonista de la aldosterona usado como un diurético ahorrador depotasio o como terapia adyuvante de la insuficiencia cardíaca (su uso es algo controvertido para la insuficiencia cardíaca congestiva en los perros); no sustituye a la furosemida en la insuficiencia cardíaca congestiva.
- ▶ Contraindicaciones: hiperpotasemia, enfermedad de Addison, anuria, insuficiencia renal aguda o significativo deterioro de la función renal.
- Precaución: deterioro de la función renal o enfermedad hepática.
- ▶ Efectos adversos: hiperpotasemia, hiponatremia y deshidratación; aumento del NUS y leve acidosis en pacientes con disminución de la función renal. Es posible el desarrollo de alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, etc.), efectos sobre el SNC (letargia, ataxia, dolor de cabeza, etc.) y cambios endocrinos.

Usos/Indicaciones

La espironolactona puede emplearse en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que no responden en forma adecuada a la furosemida ni a los inhibidores de la ECA, los que desarrollan hipopotasemia con el uso de otros diuréticos, y cuando no se desea o no se puede suplementar con potasio exógeno. Puede también ser efectiva para el tratamiento de la ascitis, ya que es menos probable que aumente los niveles de amonio, en comparación con otros diuréticos.

Farmacología/Acciones

La aldosterona es inhibida de manera competitiva por la espironolactona en los túbulos renales distales con el resultante aumento de la excreción de sodio, cloruro y agua, y la disminución de la excreción de potasio, amonio, fosfato y ácido titulable. La espironolactona no tiene efecto sobre la anhidrasa carbónica o los mecanismos de transporte renal y tiene su mayor efectividad en pacientes con hiperaldosteronismo. Cuando se usa sola en perros sanos, la espironolactona no parece causar una diuresis significativa (Jeurnesse, Wohrle y col., 2004).

La espironolactona no suele emplearse sola, ya que la mayor parte del sodio se reabsorbe en los túbulos proximales. Si se la combina con una tiacida o un diurético del asa mantendrá un máximo efecto diurético.

En los gatos que recibieron 2,7 mg/kg de espironolactona, 2 veces por día, aumenten los siguientes valores séricos (en promedio): potasio 0,39 mEq/L, calcio 0,48 mg/dl, creatinina 0,22 mg/dl, fósforo 0,63 mg/dl y proteínas totales 0,51 mg/dl (Abbott y Saker, 2006).

En las personas, la espironolactona puede tener efectos antifibróticos sobre el músculo cardíaco.

Farmacocinética

No se encontró información respecto a la farmacocinética de la espironolactona en especies veterinarias. En las personas, la espironolactona tiene una biodisponibilidad superior al 90% y los niveles máximos se alcanzan en 1-2 horas. La acción diurética de la espironolactona (cuando se utiliza sola) se desarrolla en forma gradual y, por lo general, su efecto máximo se consigue al tercer día de tratamiento.

La espironolactona y su metabolito activo, la canrenona, se unen en un 98% a las proteínas plasmáticas. Tanto la espironolactona como sus metabolitos pueden atravesar la placenta. La canrenona ha sido detectada en la leche. La espironolactona se metaboliza rápidamente (vida media de 1-2 horas) a varios metabolitos, incluvendo la canrenona, la cual tiene actividad diurética. La canrenona se elimina lentamente y su vida media promedio es de unas 20 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La espironolactona está contraindicada en pacientes con hiperpotasemia, enfermedad de Addison, anuria, insuficiencia renal aguda o deterioro significativo de la función renal. Debe emplearse con cuidado en pacientes con algún tipo de deterioro de la función renal o con enfermedad hepática.

Efectos adversos

Por lo general, los efectos adversos se consideran leves v son reversibles al suspender la administración de la droga. Los desequilibrios electrolíticos (hiperpotasemia, hiponatremia) e hídricos (deshidratación) son los efectos más probables del tratamiento con espironolactona, pero los electrólitos en los perros no aparecen ser afectados en grado significativo.

Pueden ocurrir aumento transitorio del NUS y acidosis leve en los pacientes con deterioro de la función renal. También es posible abservar alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, etc.), efectos sobre el SNC (letargia, ataxia, dolor de cabeza, etc.) y cambios endocrinos (ginecomastia en los hombres).

El uso de la espironolactona en pacientes con disminución de la función renal puede conducir a hiperpotasemia. La espironolactona inhibe la síntesis de testosterona y puede aumentar la conversión periférica de testosterona a estradiol. Estudios de toxicidad a largo plazo en ratas han demostrado que la espironolactona es tumorigénica en esa especie.

Seguridad en reproducción y lactancia

La espironolactona o sus metabolitos pueden atravesar la barrera placentaria. En los fetos machos de ratas, produce feminización. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas puede ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

La canrenona, un metabolito de la espironolactona, aparece en la leche materna. En las personas, la dosis máxima estimada para el infante es de aproximadamente 0,2% de la dosis diaria materna. Se debe usar con cautela en pacientes en lactancia, pero es poco probable que tenga importancia clínica en pacientes vaeterinarios.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Al parecer, no hay información disponible acerca de sobredosificación de espironolactona. Si ocurre una sobredosis aguda, se sugiere seguir las pautas presentadas en las monografías Clortiacida y Furosemida. Contactar con un centro de control de intoxicación animal para información adicional.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo espironolactona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DIGOXINA. La espironolactona puede aumentar la vida media de la digoxina; aumentar el control sobre los niveles séricos y los efectos de la digoxina cuando ésta se emplea junto con espironolactona se usa junto con digoxina.
- MITOTANO. La espironolactona puede anular los efectos del mitotane si son administradas concurrentemente pero hay muy poca información acerca de esta posible interacción; controlar con cuidado.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES.
 Es posible un aumento de los efectos del bloqueo neuromuscular.
- OTROS DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (por ej., triamtereno). Es posible ver hiperpotasemia.
- SUPLEMENTOS DE POTASIO. Es posible observar hiperpotasemia.
- SALICILATOS. Los efectos diuréticos de la espironolactona pueden disminuir si administran aspirina u otros salicilatos en forma conjunta.

Consideraciones de laboratorio

- La espironolactona puede poner en evidencia falsas elevaciones de los valores de digoxina si se usa el método de radioinmunoensayo para su determinación.
- La espironolactona puede interferir con los métodos fluorométricos para la determinación de la concentración plasmática y urinaria de 17-hidroxicorticosteroides (cortisol).

Posologías

CANINOS:

Como diurético en la insuficiencia cardíaca congestiva:

- a) Cuando la furosemida y los inhibidores de la ECA por sí solos no pueden controlar la acumulación de líquido en la insuficiencia cardíaca congestiva refractaria: 1-2 mg/kg oral cada 12 horas (Ware y Keene, 2000).
- b) Con otros diuréticos cuando la hipopotasemia es un punto a considerar: 2-4 mg/kg oral 1 vez por día (Kittleson, 2000).
- c) Para permitir una mayor reducción de la dosis de furosemida (dosis de furosemida buscada durante la fase de mantenimiento: 1-2 mg/kg oral cada 24-48 horas): la dosis de la espironolactona varía entre 0,5 mg/kg oral 1 vez por día (bloqueo de la aldosterona, efecto diurético débil) y 2 mg/kg 2 veces por día (efecto diurético más fuerte) (de Madron, 2004).

Para el tratamiento de la ascitis:

- a) 1-2 mg/kg oral, 2 veces por día; si no hay respuesta en 4-5 días, duplicar la dosis durante otros 4-5 días; si no hay respuesta se puede duplicar la dosis nuevamente (4-8 mg/kg, 2 veces por día). Controlar el peso del paciente a diario y no permitir que se deshidrate o pierda más de 0,25-0,5 kg/día (Hardy, 1985).
- b) Intentar tratar la anormalidad subyacente. Cuando la ascitis es causada por una insuficiencia cardíaca derecha: asegurarse que el propietario esté administrando el medicamento en forma apropiada y que la prescripción sea la correcta. Aumentar la furosemida a 4-6 mg/kg oral cada 8 horas (por lo general, la dosis mencionada se aumenta hasta que todo el líquido acumulado de forma anormal sea eliminado o se desarrolle una azotemia inaceptable). Optimizar la dosis del inhibidor de la ECA. Restringir la ingesta de sodio. Agregar espironolactona a 1-2 mg/kg oral cada 12 horas. En un

comienzo (3 veces por semana) sustituir una de las dosis orales de furosemida por una dosis SC. Considerar el agregado inicial de hidroclortiacida a 2 mg/kg oral día por medio (Connolly, 2006).

Para el tratamiento adyuvante de la hipertensión:

a) 1-2 mg/kg oral cada 12 horas (Stepian, 2006b).

FELINOS:

Como un diurético en la insuficiencia cardíaca congestiva:

- a) Cuando la furosemida y los inhibidores de la ECA por sí solos no controlan la acumulación de líquido en la insuficiencia cardíaca congestiva refractaria: 1-2 mg/kg oral cada 12 horas (Ware y Keene, 2000).
- b) 1 mg/kg cada 12 horas oral cuando el potasio sérico es bajo (Bonagura, 1989).

Para el tratamiento adyuvante de la hipertensión:

a) 1-2 mg/kg oral cada 12 horas (Stepian, 2006b).

Controles

- Concentración sérica de electrólitos, NUS y creatinina.
- Estado de hidratación.
- Presión sanguínea, si está indicado.
- Signos clínicos de edema/ascitis; peso del paciente, si está indicado.

Información para el paciente

Notificar al veterinario si los síntomas gastrointestinales (por ej., vómitos, diarrea, anorexia), la letargia u otros signos sobre el SNC son graves o persistentes.

Química/Sinónimos

La espironolactona, un antagonista sintético de la aldosterona, es un polvo cristalino, color crema a tostado leve, con un olor débilmente a mercaptano. Tiene un rango de fusión de 198-207 °C con descomposición. La espironolactona es casi insoluble en agua y soluble en alcohol.

La espironolactona también puede ser conocida com SC-9420, espirolactona, spironolatonum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de espironolactona deben almacenarse a temperatura ambiente en envases herméticos y resistentes al paso de la luz. Se puede preparar una suspensión oral extemporánea pulverizando las tabletas comerciales y agregando un jarabe de cerezas. Esta preparación es estable durante al menos 1 mes cuando es refrigerada.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Espironolactona (tabletas): 25 mg, 50 mg y 100 mg; Aldactone® (Searle); genérico; (Rx).

También se dispone de un producto combinado con hidroclorotiacida.

ESTANOZOLOL

Winstrol®-V

ESTEROIDE ANABÓLICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Esteroide anabólico; los productos aprobados para uso veterinario ya no se comercializan en los EE.UU.
- De Contraindicaciones: animales preñados, padrillos, animales productores de alimento. Extremo cuidado: gatos, disfunción hepática, hipercalcemia, antecedentes de infarto miocárdico, insuficiencia pituitárica, carcinoma de próstata, carcinoma mamario, hipertrofia prostática benigna y durante el estadio nefrótico de la nefritis. Precaución: disfunción cardíaca y renal, con un mayor control sobre el equilibrio hidroelectrolítico.
- ▶ Efectos adversos: posible incidencia elevada de hepatotoxicidad en gatos. Otros posibles efectos: retención de sodio, calcio, potasio, agua, cloruro y fosfato; hepatotoxicidad, cambios de conducta (androgénicos), y alteraciones reproductivas (oligospermia, supresión del estro).
- Droga categoría "X" durante la gestación; contraponer su teratogenicidad con cualquiera de sus
- Sustancia controlada en los EE.UU.
- ▶ Interacciones medicamentosas de laboratorio.

Usos/Indicaciones

Las indicaciones aprobadas para el producto con estanozolol Winstrol®-V (Winthrop/Upjohn) previamente comercializado incluían: "... para mejorar el apetito, promover la ganancia de peso y aumentar la fuerza y la vitalidad..." en perros, gatos y caballos. El fabricante también informaba que: "el tratamiento anabólico se aplica principalmente como adyuvante de otra terapia específica y como sostén, incluyendo la terapia nutricional".

Al igual que la nandrolona, el estanozolol ha sido usado para tratar la anemia vinculada a la enfermedad crónica. Debido a que el estanozolol ha demostrado favorecer la fibrinólisis después de la invección pareteral, puede ser eficaz en el tratamiento del tromboembolismo aórtico felino o la trombosis en el síndrome nefrótico; sin embargo, en apariencia, aún faltan estudios clínicos y/o experiencia para esta indicación.

Farmacología/Acciones

El estanozolol posee las acciones de otros agentes anabólicos, pero puede ser menos androgénico que otros que son usados en medicina veterinaria. Véase la monografia Boldenona para más información.

Farmacocinética

No se encontró información específica para este agente. Por lo general, se recomienda dosificar la suspensión invectable en un esquema semanal, tanto en los pequeños animales como en el caballo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El estanozolol está contraindicado en los animales preñados y los

padrillos, y no debe ser administrado en caballos que están destinados a propósitos alimenticios. Debido a que en los gatos se ha informado hepatotoxicidad asociada con esta droga, sólo debe ser utilizada en dicha especie con mucho cuidado.

El fabricante recomienda usar el estanozolol con precaución en pacientes con disfunción cardíaca y renal, aumentando el control sobre el equilibrio hidroelectrolítico.

En las personas, los agentes anabólicos están contraindicados en pacientes con disfunción hepática, hipercalcemia, antecedentes de infarto miocárdico (puede causar hipercolesterolemia), insuficiencia pituitárica, carcinoma prostático, hipertrofia prostática benigna, durante el estadio nefrótico de la nefritis y en pacientes seleccionados con carcinoma de mama.

Efectos adversos

El fabricante (Winthrop/Upjohn) enumera como efectos adversos en perros, gatos y caballos sólo "leves efectos andrógénicos" y únicamente cuando se usa en dosis excesiva durante un período prolongado.

Un estudio llevado a cabo en gatos demostró una muy elevada incidencia de hepatotoxicidad asociada con el uso de estanozolol, por lo que los autores recomiendan que esta droga no se utilice en felinos hasta que se realicen más estudios acerca de su toxicidad.

Según datos obtenidos de la medicina humana, las posibles reacciones adversas de los agentes anabólicos en perros y gatos incluyen: retención de sodio, calcio, potasio, agua, cloruro y fosfato, hepatotoxicidad, cambios en la conducta (androgénica) y alteraciones reproductivas (oligospermia y supresión del estro).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), el estanozolol se clasifica dentro del grupo D. (Contraindicada. Estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

Se desconoce si los esteroides anabólicos se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas en las crías lactantes, se debe usar en los pacientes en lactancia con mucho cuidado.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se ha encontrado información para este agente específico. En las personas puede ocurrir retención de sodio y agua después de una sobredosis de un anabólico esteroide. Se sugiere efectuar un tratamiento de sostén y controlar la función hepática si se administra inadvertidamente una sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo estanozolol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOAGULANTES (heparina, warfarina). Los agentes anabólicos, como clase, pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes; se recomienda controlar INR/TP y ajustar la dosis de los anticoagulantes si es necesario.
- CORTICOSTEROIDES. Los anabólicos pueden favorecer el desarrollo de edema que puede estar asociado con la ACTH o la terapia esteroide adrenal.

■ INSULINA. Los pacientes diabéticos que están recibiendo insulina pueden necesitar un ajuste de la dosis si se ha agregado o suspendido un tratamiento con anabólicos; estos últimos pueden disminuir la glucemia y reducir los requerimientos de insulina.

Consideraciones de laboratorio

- Las concentraciones de yodo unido a proteínas (PBI) pueden disminuir en los pacientes que están recibiendo andrógenos/anabólicos, pero esto carece de importancia clínica. Los andrógenos/anabólicos pueden disminuir las cantidades de globulina unida a tiroxina y la concentración de T₄ total y pueden aumentar la recaptación de resina de T₃ y T₄. La concentración de hormonas tiroideas libres no se modifica y no hay evidencia de disfunción.
- Tanto la excreción de creatinina como la de creatina pueden estar disminuidas por los esteroides anabólicos.
- Los esteroides anabólicos pueden aumentar la excreción urinaria de 17-cetoesteroides.
- Los esteroides androgénicos/anabólicos pueden alterar los niveles de glucemia.
- Los esteroides androgénicos/anabólicos pueden suprimir los factores de coagulación II, V, VII y X.
- Los anabólicos pueden afectar las pruebas de función hepática (retención de la bromosulfoftaleína, AST, ALT, bilirrubina y FA).

Posologías

CANINOS:

Como un agente anabólico para las indicaciones aprobadas:

- a) Razas pequeñas:1-2 mg oral, 2 veces por día; o 25 mg IM profunda (se puede repetir semanalmente).
 - Razas grandes: 2-4 mg oral, 2 veces por día; o 50 mg IM profunda (se puede repetir semanalmente).
 - El tratamiento debe continuar durante varias semanas, dependiendo de la respuesta y el estado corporal del animal (Prospecto del producto; *Winstrol®-V* Winthrop/Upjohn).

Para la anemia secundaria a la insuficiencia renal crónica:

- a) 1-4 mg oral 1 vez por día (Ross y col., 1988).
- b) Para la anemia secundaria a uremia: 2-10 mg oral, 2 veces por día (Maggio-Price, 1988).

Como un anabólico/estimulante del apetito:

- a) 1-4 mg oral, 2 veces por día (Weller, 1988).
- b) 1-2 mg oral, 2 veces por día; o 25-50 mg IM por semana (Macy y Ralston, 1989; Bartges, 2003b).

Para la disfunción cognitiva canina:

- a) 2 mg/kg IM durante 4-6 semanas con 1-2 mg (dosis total) oral 1 vez por día para perros de <23 kg y 4 mg (dosis total) oral 1 vez por día para perros >23 kg. Si la droga tiene algún efecto positivo, mantener la dosificación oral y reducir gradualmente las inyecciones a un intervalo de 3-4 semanas (Hoskins, 1999).
- FELINOS: (Nota: véase Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias)

Como anabólico para las indicaciones aprobadas:

a) 1-2 mg/kg oral, 2 veces por día; o 25 mg IM profundo (se puede repetir semanalmente). El tratamiento debe continuar durante varias semanas, dependiendo de la respuesta y del estado corporal del animal (Prospecto del producto; *Winstrol®-V* - Winthrop/Upjohn).

HURONES:

a) 0,5 mg/kg oral o SC 2 veces por día; usar con cautela en caso de enfermedad hepática (Williams, 2000).

■ CONEIOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: como estimulante del apetito: 0,5-2 mg oral 1 vez (Ivey y Morrisey, 2000).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI-UCGFS)

Como agente anabólico para las indicaciones aprobadas:

a) 0,55 mg/kg (25 mg/45 kg) IM profundo. Puede repetirse semanalmente, hasta 4 semanas inclusive (Prospecto del producto; *Winstrol®-V* - Winthrop/Upjohn).

OVINOSY CAPRINOS:

Para la aflatoxicosis aguda o subaguda en rumiantes:

a) Estanozolol a 2 mg/kg IM (más carbón activado a 6,7 mg/kg como líquido al 30% p/v en M/15, amortiguador fosfato a pH 7). No combinar con la administración de oxitetraciclina (Hatch, 1988).

AVES:

Como anabólico para promover la ganancia depeso y la recuperación de una enfermedad:

 a) 0,5-1 ml/kg (25-50 mg/kg) IM 1-2 veces por semana. Usar con cuidado en aves con enfermedad renal (Clubb, 1986).

REPTILES:

Para la mayoría de las especies durante etapa posquirúrgica y en animales muy debilitados:

 a) 5 mg/kg IM 1 vez por semana, según sea necesario (Gauvin, 1993).

Controles

- Efectos colaterales androgénicos.
- Estado hidroelectrolítico, si está indicado.
- Pruebas de función hepática, si están indicadas.
- Recuento leucocitario e índices, si están indicados.
- Peso, apetito.

Información al cliente

- Las tabletas pueden ser trituradas y administradas con alimento.
- Debido a la posibilidad de abuso con esteroides anabólicos, este agente es una droga controlada; se lo debe mantener en un área segura fuera del alcance de los niños.

Química/Sinónimos

El estanozolol, un esteroide anabólico, se presenta como un polvo cristalino inodoro, casi incoloro, que puede existir en dos formas: prismas que se funden a 235 °C, aproximadamente, y agujas que se funden a alrededor de 155 °C. Es poco soluble en alcohol e insoluble en agua.

El estanozolol también se conoce como androstanazol, metilestanozolol, NSC-43193, stanozololum, win-14833, Menabol ®, Neurabol®, Stanol®, Stromba®, Strombaject® y Winstrol®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de estanozolol deben almacenarse en envases herméticos y resistentes al paso de la luz, preferiblemente a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

 $Winstrol^{\otimes}-V$ (Pfizer), en tabletas e inyectable; producto previamente disponible.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Estanozolol (tabletas): 2 mg (ranuradas); Winstrol® (Winthrop Pharm); (Rx; C-III).

ESTRADIOL, CIPIONATO DE

FCP®

AGENTE HORMONAL (ESTRÓGENO)

Consideraciones al recetar

- ▶ Sal de estrógeno natural usada principalmente para inducir el estro; ha sido empleada como abortivo (pero rara vez se recomienda en la actualidad).
- ▶ Contraindicaciones: preñez (abortivo, teratogénico); la FDA establece que el uso de ECP en animales productores de alimentos es ilegal.
- ▶ Efectos adversos: en GATOS y PERROS: mielotoxicidad, hiperplasia endometrial quística, piómetra.
- ▶ En los machos puede ocurrir feminización; en las hembras, pueden presentarse signos de estro.
- ▶ En los BOVINOS: estro prolongado, irritación genital, disminución del flujo de leche, desarrollo precoz y quistes foliculares.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

En las yeguas, el estradiol está indicado para inducción del estro durante las estaciones reproductiva y no reproductiva y para favorecer los mecanismos de defensa uterinos. El cipionato de estradiol ha sido utilizado históricamente como abortivo en bovinos, gatos y perros. Los estrógenos ya no se recomiendan como abortivos en los pequeños animales. La FDA estableció (5 de Abril de 2006): "El uso de ECP en animales productores de alimento es ilegal y la elaboración comercial y magistral de ECP es, por tanto, ilegal."

Farmacología/Acciones

El estradiol, el estrógeno endógeno más activo, posee el perfil farmacológico esperado para su clase. Los estrógenos son necesarios para el crecimiento y el desarrollo normales de los órganos sexuales femeninos, y en algunas especies contribuyen al desarrollo y el mantenimiento de las características sexuales femeninas secundarias. Los estrógenos aumentan la altura celular y las secreciones de la mucosa del cérvix, y provocan engrosamiento de la mucosa vaginal, proliferación endometrial y aumento del tono uterino.

Los estrógenos tienen efectos sobre el aparato esquelético. Aumentan el depósito de calcio, aceleran el cierre epifisario e incrementan la formación de hueso. Tienen un ligero efecto anabólico y pueden aumentar la retención de sodio y agua.

Los estrógenos afectan la liberación de gonadotropinas desde la pituitaria. Esto puede provocar la inhibición de la lactación, la ovulación y la secreción de andrógenos.

Farmacocinética

No se encontró información específica acerca de la farmacocinética del estradiol en las especies veterinarias. En las personas, el

estrógeno en soluciones aceitosas después de la administración IM se absorbe con rapidez y la absorción continúa durante varios días. Los estrógenos esterificados (por ej., el cipionato de estradiol) tienen una absorción demorada después de la administración IM. Los estrógenos se distribuyen por todo el cuerpo y se acumulan en el tejido adiposo. La eliminación de los estrógenos esteroideos ocurre principalmente por metabolismo hepático. Los estrógenos y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, pero también se eliminan por bilis, cuya mayor parte se reabsorbe a través del tracto gastrointestinal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El estradiol está contraindicado durante la preñez, ya que puede causar malformaciones fetales en el aparato genitourinario e inducir mielosupresión fetal.

El cipionato de estradiol no debe ser usado para el tratamiento de la incontinencia con respuesta a estrógenos en los pequeños animales; otros estrógenos (DES, estrógenos conjugados) son menos tóxicos.

En los casos de cuerpos lúteos prolongados en las vacas se debe completar un examen uterino completo para determinar si hay una endometritis o un feto.

El estradiol es muy tóxico (para la médula ósea) en los hurones.

Efectos adversos

Los estrógenos han sido asociados con graves reacciones adversas en los pequeños animales. En los gatos y los perros, se considera que los estrógenos son tóxicos para la médula ósea y pueden causar discrasias sanguíneas. Éstas son más prevalentes en los animales gerontes y si se usan dosis altas. Al inicio, se puede observar trombocitosis y/o leucocitosis, pero luego habrá una presentación gradual de trombocitopenia/leucopenia. Los cambios en los frotis de sangre periférica pueden ser evidentes 2 semanas después de la administración de los estrógenos. Las toxicidad crónica por estrógenos se caracteriza por una anemia normocrómica/normocítica, trombocitopenia y neutropenia. La depresión de la médula ósea puede ser transitoria y comenzar a resolverse dentro de los 30-40 días, o puede persistir o progresar hacia una anemia aplásica mortal.

Los estrógenos pueden causar hiperplasia endometrial quística y piómetra. Entre 1 y 6 semanas después de comenzar el tratamiento, se puede observar el desarrollo de una piómetra a cuello abierto.

Los estrógenos pueden inducir neoplasias mamarias.

Cuando se usan por largo plazo en los machos, puede ocurrir feminización. En las hembras, pueden presentarse signos de estro, los cuales persisten durante 7-10 días.

En los bovinos, después del tratamiento con estrógenos se puede observar estro prolongado, irritación genital, disminución del flujo de leche, desarrollo precoz y formación de quistes foliculares. Estos efectos pueden ser secundarios a la sobredosificación y el ajuste de la dosis puede reducirlos o eliminarlos.

Seguridad en reproducción y lactancia

El estradiol está contraindicado durante la gestación. En las personas, la FDA clasificó a esta droga en la clase X para empleo durante el embarazo. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo de su empleo en la mujer embarazada supera claramente el posible beneficio.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), el estradiol se clasifica dentro del grupo D. (Contraindicada. Estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

Los estrógenos disminuyen la cantidad y la calidad de la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay informes acerca de sobredosificación aguda inadvertida en pacientes veterinarios; véase la sección Efectos adversos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo estradiol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (fluconazol, itraconazol, ketoconazol).

 Puede aumentar los niveles de estrógenos.
- CORTICOSTEROIDES. Se puede observar un aumento de los efectos glucocorticoides cuando el estradiol se emplea de manera concomitante con corticosteroides. Se ha postulado que los estrógenos pueden alterar la unión a proteínas de los corticosteroies y/o disminuir su metabolismo; puede ser necesario ajustar la dosis de los corticosteroides cuando se comienza o se suspende un tratamiento con estrógenos.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina).

 Pueden aumentar los niveles de estrógeno.
- FENOBARBITAL. Puede disminuir la actividad del estrógeno si se administra en forma concomitante.
- RIFAMPINA. Puede disminuir la actividad de los estrógenos si se administran de manera simultánea.
- HIERBA DE ST. JOHN. Puede disminuir la actividad de los estrógenos si se administra en forma concomitante.
- WARFARINA. La actividad de los anticoagulantes orales puede disminuir si se administran estrógenos en forma concurrente; puede ser necesario aumentar la dosis de anticoagulantes si se agregan estrógenos.

Consideraciones de laboratorio

■ Los estrógenos en combinación con progestinas (por ej., anticonceptivos orales) han demostrado aumentar la globulina ligadora de tiroxina, en las personas, con el resultante incremento de hormona tiroidea circulante total. También disminuye la recaptación de T₃ por resina, pero la T₄ libre no resulta alterada. No está claro si el estradiol afecta estas pruebas de laboratorio en los pacientes veterinarios.

Posologías

CANINOS:

Para evitar la preñez después de un servicio no deseado:

Nota: esta droga rara vez se utiliza para esta indicación en la actualidad:

- a) 0,02 mg/kg (ECP) IM dentro de las 72 horas del apareamiento (Burke, 1986).
- b) 0,044 mg/kg (ECP) IM 1 vez durante los días 3-5 del celo o dentro de las 72 horas de la cópula no deseada (Woody, 1988)
- c) 0,044 mg/kg (ECP), sin exceder una dosis total de 1 mg, IM, 1 vez, administrada durante el estro o el inicio del diestro (Olson y col., 1986).

FELINOS

Para evitar la preñez después de un servicio no deseado:

Nota: esta droga rara vez se utiliza para esta indicación en la actualidad.

- a) 0,125-0,25 mg (ECP) IM dentro de las 40 horas del apareamiento (Wildt, 1986).
- b) 0,125-0,25 mg (ECP) IM dentro de los 3-5 días del coito (Woody, 1988).

BOVINOS:

La FDA ha establecido que el uso de ECP en animales productores de alimento es ilegal.

EQUINOS:

Para la inducción del estro durante la estación no reproductiva:

a) 10 mg de cipionato de estradiol producirán el estro 2-3 días después del tratamiento (Squires y McKinnon, 1987).

Para el tratamiento de yeguas con incontinencia con respuesta a estrógenos:

 a) 4-10 μg/kg de cipionato de estradiol IM por día, durante 3 días, y luego día por medio. Algunas yeguas mejorarán pero no se "curarán" (Schott II y Carr, 2003).

Para la inducción del estro en yeguas con "celo silencioso" durante la estación reproductiva:

a) 1 mg de estradiol (Squirres y McKinnon, 1987).

Para aumentar los mecanismos de defensa del útero:

 a) 1-2 mg de estradiol por día durante 3-5 días (Squirres y McKinnon, 1987).

Controles

Cuando se emplean altas dosis o tratamientos durante largo plazo, véase la sección de Efectos adversos para más información. Realizar los siguientes controles a un intervalo mensual, como mínimo:

- Hematócrito.
- Recuento leucocitario.
- Recuento plaquetario; datos basales y control 1 mes después del tratamiento; si los valores previos eran anormales, repetir 2 meses después del cese de la terapia.
- Pruebas de función hepática.

Química/Sinónimos

El estradiol es un estrógeno esteroideo de presentación natural. El cipionato de estradiol es producido por la esterificación del estradiol con el ácido ciclopentanopropiónico y se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es inodoro o puede tener ligero olor, con un rango de fusión de 149-153 °C. Menos de 0,1 mg/ml es soluble en agua y 25 mg/ml es soluble en alcohol. El cipionato de estradiol es muy poco soluble en aceites vegetales.

El estradiol también se conoce como beta-oestradiol, dihidrofoliculina, dihidrotelina, dihidroxiestrina, estradiolum, NSC-9895, NSC-20293 (alfa-estradiol) y oestradiol; hay muchas marcas comerciales.

El cipionato de estradiol también se conoce como: ciclopentilpropionato de oestradiol, cipionato de oestradiol, Delestrogen®, Depo-Estradiol®, Depogen®, Dura-Estrin®, ECP®, E-Cypionate®, Estra-D®, Estrace®, Estro-Cyp®, Estroject®, depGynogen®, Femtrace® o Gynodiol®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El cipionato de estradiol debe almacenarse en envases resistentes al paso de la luz, a menos de 40 °C y preferiblemente a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar el congelamiento.

Las soluciones inyectables de cipionato de estradiol disponibles en el comercio son soluciones estériles en aceite vegetal (usualmente aceite de semillas de algodón); pueden contener clorobutanol como conservante. No se recomienda mezclar cipionato de estradiol con otros medicamentos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Hay varios implantes que contienen estradiol para su uso en bovinos para carne.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Estradiol, cipionato de (oleoso, inyectable): 5 mg/ml en frascos de 5 ml; *Depo-Estradiol*® (Pharmacia); (Rx).

Estradiol, valerato de (oleoso, inyectable): 10 mg/ml, 20 mg/ml y 40 mg/ml en frascos de 5 ml. *Delestrogen*® (Monarch); (Rx).

Estradiol (tabletas): 0,45 mg, 0,5 mg, 0,9 mg, 1 mg, 1,5 mg, 1,8 mg y 2 mg de estradiol micronizado; *Estrace*® (Warner Chilcott), *Gynodiol*® (Fielding), *Femtrace*® (Warner Chilcott); genérico; (Rx).

ESTREPTOCINASA

Streptase®

TROMBOLÍTICO

Consideraciones al recetar

- Usada en enfermedades tromboembólicas graves en perros.
- ▶ Puede estar contraindicada en gatos; su uso es controvertido en esta especie.
- Efectos adversos (la mayoría son frecuentes e importantes): hemorragia, hiperpotasemia, fiebre y reacciones alérgicas.
- D Costosa.
- Los pacientes deben ser controlados en forma intensiva.

Usos/Indicaciones

La estreptocinasa puede ser útil como terapia adyuvante de las trombosis importantes. El uso de trombolíticos (estreptocinasa, t-PA) en gatos es controvertido.

Farmacología/Acciones

La estreptocinasa promueve la trombólisis por medio de un complejo mecanismo; en términos simples, la estreptocinasa ayuda a convertir el plasminógeno en plasmina; ésta luego degrada la fibrina y el fibrinógeno lisando los trombos.

Farmacocinética

Después de la inyección IV, la estreptocinasa es depurada de la circulación con rapidez por medio de la acción del sistema reticuloendotelial y los anticuerpos circulantes.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La estreptocinasa está contraindicada en casos de hipertensión grave, sangrado interno, traumas dentro del último mes o cuando los riesgos de hemorragia superan a los beneficios del tratamiento.

El uso de estreptocinasa en los gatos es controvertido y muchos veterinarios creen que debería estar contraindicada en esta especie. A pesar de que la droga ha sido utilizada sin mortalidad bajo condiciones experimentales, se ha observado falta de eficacia en el laboratorio y alta tasa de mortalidad en el ámbito clínico.

El tratamiento con estreptocinasa en medicina veterinaria debe reservarse para aquellos hospitales que disponen de los controles adecuados (laboratorio para hematología/hemostasis) y poseen experiencia clínica en el manejo de las alteraciones trombóticas y hemostáticas graves.

Efectos adversos

Los efectos adversos más graves y frecuentes asociados con la administración de la estreptocinasa en perros son hemorragia, fiebre, hiperpotasemia y reacciones alérgicas. Además, se han observado hipotensión, arritmias y flebitis en el sitio de inyección.

En los gatos, el tratamiento trombolítico ha sido asociado con altas tasas de mortalidad y morbilidad. En esta especie se ha documentado la presentación de hiperpotasemia, acidosis, hemorragia leve y fiebre.

En las personas, se ha registrado resistencia a la estreptocinasa, en particular después de una infección reciente por estreptococos o si la droga se administró previamente. Si el tiempo de trombina u otros factores asociados con lisis no han cambiado después de 4 horas de tratamiento, se recomienda suspender el mismo.

Seguridad en reproducción y lactancia.

No se sabe si la estreptocinasa puede causar daño fetal. La droga puede provocar una separación prematura de la placenta si se administra durante la primera mitad de la preñez. Al parecer, la estreptocinasa no atravieza la placenta, pero los anticuerpos sí lo hacen. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Veáse Efectos adversos. El tratamiento de una hemorragia espontánea grave puede incluir: suspensión de las infusiones de estreptocinasa y administración de expansores del volumen plasmático (dextranos, hetalmidón y concentrado eritrocitario). En una situación de emergencia se puede considerar el uso de ácido aminocaproico para reducir el estado fibrinolítico. En las personas se emplea una dosis de ataque de 5 g IV u oral, seguida por 1 g por hora, durante 2-4 horas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo estreptocinasa, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ÁCIDO AMINOCAPROICO. Puede revertir los efectos fibrinolíticos de la estreptocinasa.
- HEPARINA, WARFARINA. Otros anticoagulantes suelen ser utilizados junto con la estreptocinasa, pero esto puede aumentar la posibilidad de sangrado; es esencial lograr un adecuado control.

Consideraciones de laboratorio

■ La administración IV de estreptocinasa reduce significativamente el plasminógeno y el fibrinógeno y aumenta el TT, el TTPA y el TP.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la trombosis grave:

- a) 90.000 UI IV en ½ hora seguido por una infusión a ritmo constante de 45.000 UI/hora durante 7-12 horas. También se debe hacer el tratamiento específico de la enfermedad primaria y dar los cuidados de sostén para corregir la hipoxemia y la pérdida de la perfusión tisular (Brooks, 2000).
- b) 15.000-18.000 UI/kg IV como dosis de ataque, seguido por una dosis de matenimiento de 45.000 UI/hora hasta 12 horas. Usar sólo si el paciente presenta estabilidad hemodinámica (Kramer, 2003b).
- c) Para el tromboembolismo pulmonar: 90.000 UI IV en 30 minutos seguido por una infusión a ritmo constante de 45.000 UI por hora durante 6-12 horas hasta mejorar la respiración/hipoxemia (Macintire, 2006c).

FELINOS:

Nota: el tratamiento trombolítico en los gatos es controvertido. Usar con mucho cuidado.

Para el tratamiento tromboembólico de trombosis graves:

 a) 90.000 UI IV en 20 minutos seguido por una infusión a ritmo constante de 45.000 UI durante 2-24 horas (Fox, 2003b; Fox, 2007a).

Controles

El control es esencial:

- Estado de la coagulación: hemorragia; evaluación seriada de fibrinógeno y de los productos de degradación de la fibrina.
- Presión sanguínea.
- Potasio sérico.
- Estado clínico (incluyendo temperatura).

Química/Sinónimos

Producida por estreptococos betahemolíticos del grupo C, la estreptocinasa está comercialmente disponible como un polvo blanco liofilizado. Es libremente soluble en agua.

La estreptocinasa también puede ser conocida como estreptoquinasa, plasminokinasa, streptokinasum, *Kabikinase®*, *Streptase®*, *Streptonase®*, *Unitinase®* y *Zykinase®*.

Almacenamiento/Estabilidad

El polvo debe ser almacenado a temperatura ambiente. Debido a que no contiene conservantes, es ideal que las soluciones de estreptocinasa se usen en forma inmediata después de la reconstitución. Cuando la administración se demora, refrigerar la solución y usarla dentro de las 24 horas. No mezclarla con soluciones con dextran.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Estreptocinasa (polvo liofilizado para inyección): 25.0000 UI, 750.000 UI y 1,5 millones de UI libre de conservantes en frascos de 6 ml y frascos para infusión de 50 ml; *Streptase*® (Aventis Behring); (Rx).

ESTREPTOZOCINA

7anosan®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Antineoplásico utilizado principalmente para el tratamiento del insulinoma en perros.
- Puede ser nefrotóxico, mielotóxico y hepatotóxico.
- Pueden ocurrir vómitos después de la administración.
- Para reducir la nefrotoxicidad, se debe hacer una diuresis salina durante la administración.

Usos/Indicaciones

En la actualidad, el principal uso de la estreptozocina en medicina veterinaria es para el tratamiento de los insulinomas en perros, en particular en aquellos con hipoglucemia refractaria y cuando los tumores no son resecables o han metastizado. La estreptozocina podría ser usada también para otras enfermedades oncológicas.

Farmacología/Acciones

A pesar de que la estreptozocina tiene actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, su citotoxicidad impide su utilidad clínica para este propósito. Si bien su actividad antineoplásica no está bien comprendida, se la considera un agente alquilante. La estreptozocina inhibe la síntesis de ADN, probablemente al impedir la incorporación de precursores al ADN.

También exhibe un efecto diabetogénico específico de especie (en perros, no en personas) al reducir la concentración del dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) en las células β -pancreáticas. Este efecto suele ser irreversible en los animales con función normal de las células β .

Farmacocinética.

La estreptozocina debe administrarse por vía IV. Sus características de distribución no se conoce bien pero se distribuye en la mayoría de los tejidos; las concentraciones en el páncreas son más altas que las encontradas en el plasma. Es probable que se metabolice en el hígado. Se excreta por orina como droga sin cambios y como metabolitos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debe ser usada para el insulinoma recurrente en perros sólo cuando en la cirugía previa no se pudo resecar toda la neoplasia. Es obligatorio confirmar el diagnóstico por histología.

La estreptozocina debe emplearse con mucho cuidado en pacientes con disminución de la función renal, medular o hepática.

Efectos adversos

El principal punto a considerar cuando se la usa para el tratamiento del insulinoma en perros es la posibilidad de desarrollo de toxicidad renal grave y permanente. La diuresis salina agresiva realizada durante la administración de la droga parece reducir esta toxicidad. Además, pueden ocurrir con cierta frecuencia efectos gastrointestinales (vómitos/náuseas), los cuales pueden ser graves o mantenerse durante un tiempo prolongado. Con menor frecuen-

cia se han desarrollado cambios hematológicos (mielosupresión leve) y aumento de las enzimas hepáticas. Cuando la droga se extravasa, pueden ocurrir reacciones en el sitio de inyección (incluyendo una grave necrosis).

Seguridad en reproducción y lactancia

La estreptozocina es teratogénica en ratas; se debe usar durante la preñez cuando los beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si la estreptozocina se excreta en la leche. Debido a la importancia de los posibles efectos adversos en las crías lactantes, se debe considerar el empleo de un sustituto lácteo si se administra en pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Ante una sobredosis aguda pueden ocurrir graves signos de toxicidad (veáse Efectos adversos); calcular la dosis con cuidado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo estreptozocina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DOXORRUBICINA. La estreptozocina puede prolongar la vida media de la doxorrubicina; se puede requerir un ajuste de la dosis.
- OTRAS DROGAS MIELOSUPRESORAS. Cuando se usa estreptozocina junto con otras drogas mielosupresoras (por ej., carmustina) puede producirse mielosupresión aditiva o sinérgica.
- OTRAS DROGAS NEFROTÓXICAS (aminoglucósidos, anfotericina B, cisplatino, etc.). Puede haber un efecto aditivo sobre la nefrotoxicidad cuando se usan junto con estreptozocina.
- NIACINAMIDA (nicotinamida). Puede bloquear los efectos diabetogénicos de la estreptozocina sin alterar su actividad antineoplásica; esto puede ser beneficioso o perjudicial, dependiendo de la razón de uso.

Posologías

■ CANINOS:

- a) Para el tratamiento "bajo investigación" del insulinoma recurrente después de la cirugía: comenzar con diuresis salina, administrando solución salina normal a 18-20 ml/kg/hora durante 7-8 horas; alrededor de la 4a-5a hora, agregar la estreptozocina a una dosis de 500 mg/m² IV. Administrar un antiemético (por ej., butorfanol) hacia el final de la 7ª hora (Meleo y Caplan, 2000).
- b) Administrar solución salina normal IV a 18,3 ml/kg/hora durante 3 horas; luego dar la estreptozocina a 500 mg/m² en un lapso de 2 horas, mientras continúa la diuresis salina. Ésta debe prolongarse por otras 2 horas, una vez completada la infusión de estreptozocina. Se administra butorfanol como antiemético inmediatamente después de la estreptozocina. Se puede repetir a intervalos de 3 semanas, salvo que se evidencie progresión del tumor, recurrencia de la hipoglucemia o toxicidad por la droga. Controlar la mielosupresión y la nefrotoxicidad (Moore, Nelson y col., 2002).

Controles

■ Glucemia (eficacia).

- Pruebas de función renal, incluyendo análisis de orina (valores basales y posteriores al tratamiento).
- Hemograma completo.
- Pruebas de función hepática (datos basales y antes de realizar una nueva administración).
- Estado de hidratación (en especial durante los primeros días posteriores al tratamiento o si los vómitos son un problema).

Información al cliente

■ Los clientes deben comprender la naturaleza "experimental" de este tratamiento y el potencial riesgo de efectos colaterales graves; es esencial un seguimiento posterior al tratamiento.

Química/Sinónimos

La estreptozocina es un antibiótico antineoplásico producido por Streptomyces achromogenes, aunque el producto comercial es preparado en forma sintética. Se presenta como un polvo cristalino color marfil. Es muy soluble en agua y tiene un pKa de 1,35.

La estreptozocina también se conoce como: NSC-85998, estreptozotocina, U-9889 y Zanosar®.

Almacenamiento/Estabilidad

El polvo liofilizado para inyección debe ser almacenado en el refrigerador y protegido de la acción de la luz. Es estable durante al menos 3 años después de la elaboración. Si se lo almacena a temperatura ambiente, conserva la estabilidad, como mínimo, 1 año después de la elaboración.

Después de la reconstitución, el polvo liofilizado para inyección tiene un pH de 3,5-4,5. Para reconstituir la solución se emplea dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9%. El ácido cítrico se agrega para amortiguar la solución a una concentración de 22 mg/ml. La solución es estable durante 48 horas a temperatura ambiente, pero como no tiene conservantes, el fabricante recomienda usar la droga dentro de las 12 horas posteriores a la mezcla.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Estreptozocina (polvo para inyección): 1 g (100 mg/ml) en frasco; Zanosar® (Genesia Sicor); (Rx).

ETAMBUTOL, CLORHIDRATO DE

Myambutol®, Etibi®

ANTIBIÓTICO ANTIMICOBACTERIANO DE USO ORAL.

Consideraciones al recetar

- Puede ser usado como un ingrediente en un "cóctel" antimicobacteriano para perros, gatos
- ▶ El tratamiento de estas infecciones es controvertido debido al posible riesgo para la salud pública asociado con estas infecciones.
- La toxicidad neurológica y óptica son los puntos más importantes a considerar.

Usos/Indicaciones

En combinación con otras drogas antimicobacterianas, el etambutol puede ser útil en el tratamiento de las infecciones por micobacterias causadas por *M. bovis, M. tuberculosis, M. genavense* y complejo *M. avium-intracellulare* en perros y gatos, en particular cuando el microorganismo es resistente al tratamiento con otras combinaciones farmacológicas (rifampina, enrofloxacina, azitromicina). En las aves, el etambutol ha sido usado en combinación con otros agentes para el tratamiento de infecciones por micobacterias (por ej., *M. avium*).

Debido a los riesgos para la salud pública, en particular por el aumento de la población de personas inmunosuprimidas, el tratamiento de infecciones por micobacterias (*M. bovis, M. tuberculosis*, etc.) en los animales domésticos y en cautiverio es controvertido.

Farmacología/Acciones

Se desconoce cuál es el mecanismo exacto de acción del etambutol, un antibiótico antimicobacteriano bacteriostático sintético. Sólo es activo contra micobacterias en división activa. Ingresa en las células de las micobacterias e interfiere con la síntesis de ARN. El etambutol no tiene acción apreciable contra otras bacterias u hongos. Puede ocurrir resistencia y se piensa que ésta se desarrolla paulatinamente. No se ha documentado la resistencia cruzada con otros antimicobacterianos.

Farmacocinética

Los valores farmacocinéticos para los gatos y las aves no han sido encontrados. En los perros, se ha documentado que el etambutol tiene un volumen de distribución de 3,8 L/kg, una depuración corporal total de 13,2 ml/kg/minuto y una vida media de eliminación de 4,1 horas. En perros nefrectomizados su vida media de eliminación fue de 5 horas.

En las personas, el etambutol se absorbe rápidamente después de la administración oral y su biodisponibilidad es de casi el 75%. La droga se distribuye ampliamente en el cuerpo, pero los niveles encontrados en el líquido cefalorraquídeo sólo equivalen al 10-50% del valor encontrado en el suero. La concentración en eritrocitos es alrededor del doble del nivel sérico y puede servir como depósito de la droga. Alrededor del 15% del etambutol absorbido se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos. La mayor parte de la droga se elimina por orina, por secreción tubular y filtración glomerular, como droga sin cambios. La vida media de eliminación en la personas con función renal normal es de unas 3-4 horas; puede ser de hasta 8 horas si hay deterioro de la función renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El etambutol no debe ser usado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la droga.

Los pacientes con importante deterioro de la función renal pueden requerir ajuste de la dosis.

Efectos adversos

No se dispone de un perfil de efectos adversos bien descrito para perros, gatos o aves. Debido a que el etambutol se usa en combinación con otros medicamentos, los efectos adversos asociados con el tratamiento pueden no ser causados por el etambutol. En estudios preclínicos, algunos perros que recibieron etambutol por períodos prolongados desarrollaron cambios degenerativos en el SNC no relacionado con la dosis. En estudios toxicológicos, perros que recibieron una gran dosis durante un período prolongado desarrollaron signos de toxicidad miocárdica y despigmentación del tapetum lucidum. Sin embargo, los perros que recibieron dosis de hasta 400 mg/kg/día, durante 4 semanas, no mostraron anor-

malidades significativas en la eletroretinografía o los potenciales evocados oculares. En las personas, se ha documentado el desarrollo de neuritis óptica (usualmente reversible, una vez suspendida la administración de la droga), la cual disminuye la agudeza visual. Se recomienda realizar exámenes oftalmológicos rutinarios, en quienes toman este medicamento por largo plazo.

Seguridad en reproducción y lactancia

El etambutol atraviesa la placenta; los niveles fetales equivalen al 30-75% de los encontrados en el suero materno. En las personas no se han documentado efectos teratogénicos asociados con el etambutol, pero estudios llevados a cabo en ratones, ratas y conejos que recibieron altas dosis mostraron varias anormalidades en las crías. Aunque el riesgo existe, la mayoría cree que el uso de etambutol en las personas es relativamente seguro durante la prenez y que la tuberculosis no tratada posee mucho más riesgo para el feto.

El etambutol se excreta en la leche en niveles que se aproximan a aquellos encontrados en el suero materno. Si bien no se han informado problemas y la mayoría cree que es una droga segura, no se puede descartar la existencia de riesgo para las crías.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Existe información muy limitada. La sobredosis aguda de más de 10 g ha causado neuritis óptica en las personas. En ellas, se han observado otros efectos adversos vinculados con la sobredosificación que incluyen efectos sobre el SNC (confusión, alucinaciones visuales), dolor abdominal, náuseas, fiebre y dolor de cabeza; el tratamiento es de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo etambutol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN ALUMINIO. En las personas, se ha documentado que la coadministración puede reducir la absorción oral del etambutol; si es necesario dar ambas drogas, se sugiere separar la administración por al menos 4 horas.

Consideraciones de laboratorio

No hay puntos específicos a considerar; en las personas, se ha observado un aumento de los niveles séricos de ácido úrico.

Posologías

CANINOS:

a) Para el tratamiento de la infección diseminada por M. tuberculosis: etambutol a 10-25 mg/kg oral 1 vez por día, en combinación con rifampina (5-10 mg/kg oral cada 12-24 horas; máximo 600 mg/día) e isoniazida (10-20 mg/kg oral una vez por día; máximo de 300 mg/día). También se puede agregar pirazinamida a 15-40 mg/kg oral 1 vez por día. Nota: la pirazinamida es inefectiva para M. bovis. El tratamiento debe continuar durante más de 9 meses (Greene y Gunn-Moore, 2006).

FELINOS:

a) Para el tratamiento de la tuberculosis felina: en la fase terapéutica inicial se administran rifampina (10-20 mg/kg oral cada 12-24 horas), enrofloxacina (5 mg/kg oral cada 12-24 horas), azitromicina (5-10 mg/kg oral cada 12-24 horas) durante las primeros 2 meses; luego se continúa durante otros 4 meses, aproximadamente, con rifampina y enrofloxacina o azitromicina. Si se desarrolla resistencia se puede considerar el uso de rifampina, isoniazida (10-20 mg/kg oral 1 vez por día) y etambutol (15 mg/kg oral 1 vez por día). Si sólo se requieren dos drogas, se sugiere administrar únicamente la rifampina y la isoniazida (Hartamann y Greene, 2005).

AVES:

a) Para el tratamiento de la infección por M. avium en aves enjauladas: se han empleado varios protocolos pero no se han llevado a cabo estudios controlados. Se requiere una terapia combinada y un período terapéutico de 6-12 meses. Protocolo 1: ciprofloxacina a 20 mg/kg oral cada 12 horas o enrofloxacina a 15 mg/kg oral o IM (nota: las inyecciones IM repetidas pueden causar necrosis muscular) durante 10 días; clofazimina a 1,5 mg/kg oral 1 vez por día; cicloserina a 5 mg/kg oral cada 12 horas; y etambutol a 20 mg/kg oral cada 12 horas.

Protocolo 2: clofazimina a 6 mg/kg oral 1 vez por día; etambutol a 30 mgkg oral 1 vez por día; rifampina a 45 mg/kg oral 1 vez por día.

Protocolo 3: ciprofloxacina a 80 mg/kg oral 1 vez por día o enrofloxacina a 30 mg/kg oral 1 vez por día; etambutol a 30 mg/kg oral 1 vez por día; rifampina a 45 mg/kg oral 1 vez por día o rifabutina a 15 mg/kg oral 1 vez por día (Phalen, 2006).

b) Para la micobacteriosis aviar: todas las drogas son dosificadas 1 vez por día durante 9-12 meses: rifabutina a 45-55 mg/kg; claritromicina a 60-85 mg/kg; etambutol a 30-85 mg/kg; enrofloxacina a 20 mg/kg (Flammer, 2006).

Controles

- Eficacia clínica.
- Con el tratamiento a largo plazo, considerar realizar un control periódico de las funciones visual, hepática y renal; hemograma completo.

Información al cliente

- Los clientes deben ser informados acerca de las consideraciones sobre la salud pública asociadas con las infecciones micobacterianas, y se los debe alentar a consultar a un médico, y preferentemente a un infectólogo.
- El tratamiento puede ser muy prolongado (muchos meses) y costoso.
- El fármaco puede administrarse con alimento o sin él.
- Informar al veterinario acerca de cualquier cambio observado en los ojos o la visión del paciente.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de etambutol se presenta como un polvo cristalino blanco, libremente soluble en agua y soluble en alcohol.

El etambutol también se conoce como CL-40882 o ethambutoli; hay muchas marcas comerciales para productos internacionales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de etambutol deben ser guardadas a temperaturas por debajo de los 40 °C, preferiblemente entre 15 y 30 °C, en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Etambutol, clorhidrato de (tabletas): 100 mg y 400 mg (ranuradas); Myambutol® (X-Gen); (Rx).

ETANOL ALCOHOL ETÍLICO

Alcohol

ANTÍDOTO

Consideraciones al recetar

- Usado para el tratamiento de la intoxicación con etilenglicol o metanol.
- Contraindicaciones: ninguna (las intoxicaciones antes mencionadas ponen en peligro la vida del paciente).
- ▶ Efectos adversos: depresión del SNC, diuresis, dolor e infección en el sitio de inyección.
- ▶ Evitar la extravasación.
- Controlar el estado hidroelectrolítico y los niveles de alcohol y toxinas (si es posible).

Usos/Indicaciones

El principal uso del etanol en medicina veterinaria es para el tratamiento de la intoxicación con etilenglicol o metanol. A pesar de que en la actualidad el fomepizol (4-metil pirazol) es el tratamiento de elección para la intoxicación con etilenglicol, el alcohol resulta fácilmente disponible y es una alternativa económica cuando los pacientes se presentan a las pocas horas de haber ocurrido la ingestión.

El etanol al 95% en inyección percutánea se ha empleado con éxito para tratar el hipertiroidismo felino.

El acohol etílico ha sido utilizado en forma de aerosol como agente mucocinético en los caballos.

Farmacología/Acciones

Por medio de la inhibición competitiva de la alcohol deshidrogenasa, el alcohol puede impedir la formación de los metabolitos tóxicos del etilenglicol (glicoaldehído, glicolato, glioxalato y ácido oxálico). Esto permite que el etilenglicol sea excretado principalmente por orina sin sufrir cambios. Un escenario similar se presenta para el tratamiento de la intoxicación con metanol. Sin embargo, para que el alcohol sea efectivo se lo debe dar rápidamente después de ocurrida la ingestión; rara vez es útil si el tratamiento comienza 8 horas después de una ingestión significativa.

Farmacocinética

El alcohol se absorbe bien por vía oral, pero para el tratamiento de las intoxicaciones se administra por vía IV. Se distribuye con rapidez por todo el cuerpo y atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debido a que la intoxicación con etilenglicol o metanol pone en peligro la vida del paciente, no hay contraindicaciones absolutas para el uso del etanol en tal circunstancia.

El empleo de etanol con fomepizol suele estar contraindicado; véase Interacciones medicamentosas para información adicional.

Efectos adversos

Los efectos adversos sistémicos del alcohol son bastante bien conocidos. Las depresiones de los sistemas nervioso central y respiratorio asociadas con los altos niveles de etanol usados para el tratamiento de la intoxicación con etilenglicol o metanol pueden confundir la supervisión clínica de estas intoxicaciones. El efecto

del etanol sobre la hormona antidiurética puede aumentar la diuresis. Como el etilenglicol y el metanol también pueden causar diuresis, es necesario controlar y manejar el equilibrio hidroelectrolítico. Es factible obervar hipocalcemia y acidosis metabólica, y puede ocurrir edema pulmonar. Otros efectos adversos incluyen dolor e infección en el sitio de inyección y flebitis. Es necesario prestar atención a la posibilidad de extravasación para evitarla. Cuando se usa en forma de aerosol en los caballos, la irritación y la broncoconstricción son posibles efectos.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad del alcohol durante la gestación no ha sido establecida para su uso a corto plazo. Usar sólo cuando sea necesario. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

El alcohol pasa libremente hacia la leche en niveles similares a los del suero materno, pero es poco probable que tenga efectos negativos sobre las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Si se manifiestan signos clínicos de sobredosis, reducir la velocidad de infusión o suspenderla temporariamente. Se pueden usar los niveles de alcohol en sangre para controlar tanto la eficacia como la toxicidad del alcohol.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo etanol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BROMOCRIPTINA. El alcohol puede aumentar la gravedad de los efectos colaterales vistos con la bromocriptina.
- CARBÓN ACTIVADO. Inhibirá la absorción del etanol administrado por vía oral; no usar carbón activado si se administra etanol por esta vía para el tratamiento de la intoxicación con metanol o etilenglicol.
- DEPRESORES DEL SNC (por ej., barbitúricos, benzodiacepinas, fenotiacinas, etc.). Cuando se usan junto con alcohol pueden causar una depresión aditiva del SNC.
- FOMEPAZOL (4-MP). Inhibe la alcohol deshidrogenasa; el metabolismo del etanol se reduce significativamente y puede ocurrir intoxicación con alcohol (depresión del SNC, coma, muerte). El uso conjunto no suele ser recomendado, pero si se utilizan ambas drogas, es obligatorio controlar los niveles en sangre de etanol.
- INSULINA y otras drogas antidiabéticas. El alcohol puede afectar el metabolismo de la glucosa y las acciones de la insulina o de antidiabéticos orales.
- Puede ocurrir una reacción disulfiram (aumento del acetaldehído con taquicardia, vómitos y debilidad) si el alcohol se utiliza en forma concomitante con las siguientes drogas: cefoperazona, clorpropamida, furazolidona o metronidazol.

Posologías

■ CANINOS:

Para la intoxicación con etilenglicol:

 a) Como una solución al 20%, dar 5,5 ml/kg IV cada 4 horas por 5 aplicaciones; luego cada 6 horas otras 4 aplicaciones (Forrester y Lees, 1994). b) Usando una solución al 5%, dar 22 ml/kg IV cada 4 horas durante 24 horas, y luego cada 6 horas por otras 24 horas; como alternativa, administrar como infusión IV a ritmo constante a razón de 5,5 ml/kg/hora (Firth, 2000).

FELINOS:

Para la intoxicación con etilenglicol:

- a) Como solución al 20%, dar 5 ml/kg IV cada 6 horas, por 5 aplicaciones; luego, cada 8 horas por otras 4 aplicaciones (Forrester y Lees, 1994).
- b) Usando una solución al 5%, dar como infusión IV a ritmo constante a razón de 5 ml/kg/hora (Firth, 2000).

Controles

- Niveles de alcohol en sangre (y niveles de etilenglicol o metanol). Nota: en las personas, los niveles en sangre de etanol deben mantenerse a 100-130 mg/dl (21,7-28,2 mmol/L). Es más seguro mantener una concentración sanguínea de etanol superior a 130 mg/dl que tenerlo por debajo de 100 mg/dl (POISINDEX® Managements, Thompson; MICROMEDEX® Healthcare Series, 2007).
- Grado de efecto sobre el SNC.
- Estado hidroelectrolítico.

Información al cliente

 La administración sistémica de alcohol debe realizarse en un ambiente clínico controlado.

Ouímica/Sinónimos

El alcohol etílico es un líquido transparente, incoloro y volátil, con olor característico y sabor intenso; es miscible con agua y muchos otros solventes.

El etanol se conoce también como aethanolum, alcohol de granos, alcool o ethanolum.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad/Preparación

El alcohol debe ser protegido del extremo calor o del congelamiento. No usar a menos que la solución sea transparente. El alcohol puede precipitar muchas drogas; no administrar otros medicamentos en la infusión con alcohol, a menos que la compatibilidad esté documentada (consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos de hospital para obtener información más específica).

Nota: dado que las infusiones con alcohol sólo suelen usarse en medicina veterinaria para el tratamiento de la intoxicación con etilenglicol o metanol y la obtención de alcohol de grado médico, de laboratorio o farmacéutico puede ser difícil ante una emergencia, los veterinarios tienen que improvisar en la mayoría de los casos. Un método que ha sido exitoso, aunque no es farmacológicamente elegante, es el empleo de vodka (40% u 80°) diluido en soluciones apropiadas para uso IV.

- Para hacer una solución de etanol al 20% usando vodka de 80° (40%), diluir en igual volumen (500 ml:500 ml) de una solución IV (por ej., solución lactada de Ringer, Normosol-R).
- Para hacer una solución al 5% usando vodka de 80° (40%), agregar 125 ml del vodka a 875 ml de la solución IV (eliminar unos 125 ml de líquido del sachet).

También se pueden utilizar vodka de 100° (50%) o alcohol de cereales de 190° (95%). Hacer las diluciones apropiadas para alcanzar una solución al 5-20%. Más allá del producto utilizado, se recomienda usar un filtro en la guía de administración IV.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Alcohol (etanol) en infusión de dextrosa:

Alcohol al 5% en dextrosa en agua al 5% (450 Cal/L, 1114 mOsm/L) en 1000 ml; genérico; (Rx).

Alcohol al 5% en dextrosa en agua al 5% (450 Cal/L, 1125 mOsm/L) en 1000 ml; (McGaw); (Rx).

Alcohol al 10% en dextrosa en agua al 5% (720 Cal/L; 1995 mOsm/L) en 1000 ml; (McGaw)(Rx).

Para la obtención de alcohol libre de impuestos con propósitos médicos, contáctese con la oficina regional de la Agencia de Alcohol, Tabaco y Armas de fuego.

ETIDRONATO DISÓDICO

Didronel®

BIFOSFONATO ORAL PARA INHIBIR LA RESORCIÓN ÓSEA

Consideraciones al recetar

- ▶ Bifosfonato que reduce la resorción de calcio desde el hueso; usado principalmente para el tratamiento de la hipercalcemia asociada con enfermedades malignas.
- De Contraindicaciones: tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con grave compromiso de la función renal.
- Precaución: pacientes con fracturas óseas, enterocolitis, insuficiencia cardíaca y moderado deterioro de la función renal.
- ▶ Efectos adversos: posible presentación de diarrea, náuseas y dolor/fragilidad ósea.
- No confundir etidronato con etretinato o etomidato.
- ▶ El costo puede ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

El etidronato es un bifosfonato de primera generación que puede ser útil para el tratamiento de la hipercalcemia grave asociada con enfermedad neoplásica. Su uso en medicina humana ha sido remplazado por completo por bifosfonatos más nuevos y potentes que pueden ser administrados con menor frecuencia y tienen menos efectos adversos. El etidronato está también indicado en las personas para el tratamiento de la enfermedad de Paget y la osificación heterotópica (por ej., después del remplazo total de cadera).

Farmacología/Acciones

El principal sitio de acción del etidronato es el hueso. Reduce la resorción ósea normal y anormal. Este efecto puede reducir la hipercalcemia asociada con las neoplasias malignas. También puede aumentar la concentración sérica de fosfato, presumiblemente debido a un aumento de la reabsorción tubular renal del fosfato. Algunos estudios preliminares llevados a cabo en animales de laboratorio sugieren que el etidronato puede inhibir la formación de metástasis óseas de algunos tumores.

Farmacocinética

La absorción oral es mala y depende de la dosis; se puede absorber alrededor del 1% de una dosis (dosis más pequeña); con dosis más altas se puede absorber 6-10%. Después de la administración oral, se depura rápidamente de la sangre y el 50% de la droga absorbida se dirige al hueso. A la dosis usual, parecería que el etidronato no atraviesa la placenta. La duración del efecto puede ser muy prolongada. En las personas con enfermedad de Paget, los efectos pueden persistir durante un lapso de hasta 1 año después de la suspensión de su administración. Los efectos sobre la hipercalcemia pueden perdurar 11 días. El etidronato absorbido se excreta sin cambios a través de los riñones. Aproximadamente el 50% de la dosis absorbida se excreta dentro de las 24 horas; el resto se fija al hueso y luego se elimina lentamente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El etidronato está contraindicado para el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con deterioro de la función renal (creatinina sérica >5 mg/dl). Los riesgos y los beneficios deben ser considerados con cuidado en los pacientes con fracturas (demora la cicatrización), enterocolitis (mayor riesgo de diarrea), insuficiencia cardíaca (en especial con la administración parenteral, ya que no pueden tolerar la sobrecarga extra de líquido), o en aquellos con deterioro de la función renal (creatinina sérica: 2,5-5 mg/dl).

No confundir el etidronato con etretinato o etomidato.

Efectos adversos

Los efectos adversos no están bien descritos en los pequeños animales. En las personas, diarrea, náuseas (con dosis más altas) y dolor/fragilidad ósea son los efectos adversos más probables. Es posible el aumento de la creatinina sérica.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad del etidronato durante la gestación no ha sido establecida. Los conejos que recibieron una dosis 5 veces superior a la recomendada para las personas, no manifestaron problemas generales con las crías. Las ratas que recibieron dosis IV muy elevadas mostraron malformaciones esqueléticas. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las per-

No se sabe si la droga ingresa en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hasta el presente se dispone de muy poca información. La sobredosis puede producir hipocalcemia (pueden ocurrir cambios electrocardiográficos), problemas de coagulación (secundarios a una rápida quelación del calcio) y daño en el túbulo proximal del riñón.

Cuando sea necesario, usar protocolos estándares de vaciamiento intestinal posterior a una ingestión oral. La administración IV de calcio (por ej., gluconato de calcio) puede servir para revertir la hipocalcemia. Se sugieren cuidados intensivos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo etidronato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANTIÁCIDOS, PRODUCTOS LÁCTEOS, SUPLEMENTOS MINERA-LES y medicamentos que contienen hierro, magnesio o aluminio. Pueden inhibir la absorción del etidronato dado por vía oral; separar la administración del etidronato de los otros productos por un lapso de no menos de 2 horas.

Consideraciones de laboratorio

■ El etidronato puede interferir con la recaptación ósea de medronato de tecnecio Tc^{99m} u oxidronato de tecnecio Tc^{99m}.

Posologías

CANINOS:

Para la hipercalcemia grave asociada con enfermedad neoplásica:

- a) 5 mg/kg/día, oral (Papich, 1992; Gaschen, 2000).
- b) 5-20 mg/kg/día, oral (Ward, 1999).
- c) 5-15 mg/kg 1-2 veces por día, oral; para una hipercalcemia moderada a grave (Chew, Schenk y col., 2003).

FELINOS:

Para hipercalcemia grave asociada con enfermedad neoplásica:

- a) 10 mg/kg/día, oral (Papich, 1992).
- b) 5-20 mg/kg/día, oral (Ward, 1999).

Controles

- Calcio sérico.
- Proteínas séricas.

Información al cliente

- Se recomienda dar la dosis al animal con el estómago vacío.
- Si ocurren vómitos o anorexia, notificar al veterinario.

Ouímica/Sinónimos

El etidronato disódico, un análogo del pirofosfato (también conocido como EHDP, Na₂EHDP o etidronato sódico), es un agente bifosfonato que se presenta como un polvo blanco, libremente soluble en agua. A diferencia del pirofosfato, el etidronato es resistente a la degradación enzimática en el intestino.

El etidronato disódico también se conoce como: EHDP, Anfozan®, Bonemass®, Didronate®, Didronel®, Difosfen®, Diphos®, Dralen®, Dronate-OS®, Etidrate®, Etidron®, Etiplus®, Feminoflex®, Ostedron®, Osteodidronel®, Osteum®, Ostogene®, Ostopor®, Somaflex® y Sviroxit®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben almacenarse en envases herméticos, a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Etidronato disódico (tabletas): 200 mg y 400 mg; *Didronel*® (Procter & Gamble Pharm.); Etidronato disódico (Genpharm); (Rx).

ETODOLAC

EtoGesic®, Lodine®

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- ▶ AINE usado en perros, con relativamente pocos efectos adversos y aprobado para ser administrado I vez al día.
- De Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga.
- ▶ Cuidado: pacientes con anormalidades preexistentes u ocultas en el tracto gastrointestinal, hígado, riñón, aparato cardiovascular o hematológicas.
- No se ha establecido su uso seguro para perros menores de 12 meses de edad ni en reproductores, hembras preñadas o en lactación.
- ▶ Efectos adversos: vómitos, diarrea, letargia, hipoproteinemia; es posible observar queratoconjuntivitis seca.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El etodolac está aprobado para el manejo del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis en los perros. Sin embargo, puede emplearse en varias alteraciones en las que el dolor y/o la inflamación deban ser tratados.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros AINE, el etodolac tiene actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Parece ser más selectivo para inhibir la COX-2 que la COX-1. Esto significa que la droga debería poseer una mayor inhibición de las prostaglandinas involucradas en el desarrollo del dolor y la inflamación que de aquellas relacionadas con la citoprotección gastrointestinal y el tejido renal. También se piensa que inhibe la quimiotaxis de los macrófagos, lo que podría explicar, en parte, su actividad antiinflamatoria.

En los caballos, el etodolac no presenta demasiada selectividad por la COX-2.

Farmacocinética

Se piensa que el enantiómero S(+) provee gran parte de la actividad farmacológica, pero la droga se vende como una mezcla racémica. Los estudios farmacocinéticos que miden ambas formas como una, no son muy relevantes desde el punto de vista clínico. Después de la administración oral en perros sanos, el etodolac se absorbe con rapidez y por completo. La presencia de alimento puede alterar la velocidad, pero no la extensión de la absorción. Los niveles séricos máximos ocurren a las 2 horas, aproximadamente, después de la administración. El etodolac tiene elevada afinidad proteica. Se excreta principalmente por vía biliar hacia las heces. Se han detectado conjugados glucurónicos en la bilis, pero no en la orina. La vida media de eliminación en perros depende de la presencia o ausencia de alimento en el intestino, lo que puede afectar la velocidad de circulación enterohepática de la droga. Estos valores varían entre 8 horas (en ayuno) a 12 horas (sin ayuno).

En los caballos, el etodolac tiene una biodisponibilidad oral de alrededor del 77%. Después de la administración IV, el volumen de distribución fue 0,29 L/kg y la depuración fue 235 ml/kg/hora. La vida media de eliminación (después de la administración IV) fue, aproximadamente, 2,5-3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El etodolac está contraindicado en los perros en los que se documentó hipersensibilidad previa a la droga. Debe ser usado con cautela en perros con alteraciones gastrointestinales, renales, hepáticas o hematológicas preexistentes, ya que los AINE pueden exacerbar estos cuadros. Los pacientes pueden ser más susceptibles al daño renal por etodolac si están deshidratados, reciben diuréticos o tienen enfermedad hepática, renal o cardiovascular preexistente.

La seguridad del etodolac no ha sido establecida en perros menores de 12 meses de edad.

Efectos adversos

En estudios clínicos a campo, el principal efecto adverso fue vómito/regurgitación, el cual se registró en el 5% de los perros evaluados. Diarrea, letargia, e hipoproteinemia también son efectos informados en un pequeño número de perros. Urticaria, cambios de conducta e inapetencia fueron documentados en menos del 1% de perros tratados. Es necesario recordar, sin embargo, que como la droga se utiliza en muchos más perros por períodos significativos, pueden surgir otros efectos adversos.

El etodolac puede disminuir la T_4 sérica total en algunos perros. La importancia clínica de ello no está clara.

El etodolac parece tener un menor impacto sobre los tiempos de coagulación que otros AINE aprobados para su uso en caninos.

Se han documentado casos de queratoconjuntivitis seca en perros después de haber recibido un tratamiento con etodolac. La incidencia, hasta el presente, se desconoce.

La hepatotoxicidad y/o la nefrotoxicidad son posibles.

El fabricante sugiere terminar con el tratamiento si se observa inapetencia, anormalidades fecales o anemia.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha establecido el uso seguro en perros en servicio, preñados o en lactancia; en estos animales, usar sólo cuando los beneficios superan con claridad a los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La mayoría de los AINE se excretan en la leche; usar con cuidado.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se dispone información limitada, pero en un estudio acerca de su seguridad, en el que los perros recibieron una dosis de 40 mg/kg/día (2,7 veces la recomendada), se observaron úlceras gastrointestinales, pérdida de peso, emésis y sangre oculta en materia fecal. Una dosis de 80 mg/kg/día (5,3 veces la recomendada) causó la muerte o un estado moribundo secundario a úlceras gastrointestinales en 6 de 8 animales. Hay que mencionar que estas sobredosis no fueron producto de una monodosis. Sin embargo, se demostró que existe una ventana terapéutica relativamente estrecha para la droga en los perros y que las dosis deben ser determinadas con cuidado (por ej., no se deben confundir las dosificaciones en mg/kg con mg/lb).

Hubo 34 exposiciones al etodolac informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca. org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 24 fueron perros que no mostraron signos clínicos y 10 fueron gatos, de los cuales 2 tuvieron signos clínicos. Los hallazgos comunes en estos gatos (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron: insuficiencia renal aguda, anorexia, colapso, hiperpotasemia e hipersalivación.

Este medicamento es un AINE. Como tal, la sobredosis puede provocar efectos gastrointestinales y renales. La descontaminación con eméticos y/o carbón activado es apropiada. Para las dosis en las que se espera la presentación de efectos gastrointestinales, se justifica el uso de protectores gastrointestinales. Si se esperan efectos renales, se justifica una diuresis por líquidos.

Interacciones medicamentosas

Nota: aunque el fabricante no menciona en el prospecto ninguna interacción medicamentosa específica, se requiere cuidado para evitar o controlar de cerca el uso de etodolac con otras drogas, en especial con aquellas que tienen una elevada afinidad proteica. También se recomienda controlar de cerca o evitar el uso de etodolac con cualquier otra droga ulcerogénica (por ej., corticosteroides, otros AINE)

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo etodolac, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA (enalapril, benazepril, etc.). El etodolac puede reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.
- ASPIRINA. Cuando la aspirina se usa junto con etodolac, puede reducir los niveles plasmáticos de este último y aumenta la posibilidad de efectos adversos gastrointestinales (pérdida de sangre); la administración conjunta de aspirina y etodolac no puede ser recomendada.
- CICLOSPORINA. El etodolac puede aumentar los niveles sanguíneos de ciclosporina y eleva el riesgo de nefotoxicidad.
- DIGOXINA. El etodolac puede aumentar los niveles séricos de digoxina. Usar con cautela en pacientes con grave insuficiencia cardíaca.
- FUROSEMIDA Y OTROS DIURÉTICOS. El etodolac puede reducir los efectos saliuréticos y diuréticos de la furosemida.
- METOTREXATO. Se ha producido una importante toxicidad cuando se usa un AINE de manera concomitante con metotrexato; este empleo conjunto debe ser realizado con cuidado.
- AGENTES NEFROTÓXICOS (por ej., anfotericina B, aminoglucósidos, cisplatino, etc.). Puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad si alguna de estas drogas se usa junto con un AINE.
- PROBENECIDA. Puede causar un aumento significativo en los niveles séricos y la vida media de etodolac.
- WARFARINA. El etodolac puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Consideraciones de laboratorio

- El etodolac puede causar determinaciones falsas positivas de la bilirrubina en orina.
- El tratamiento con etodolac puede alterar los resultados de las pruebas de función tiroidea y su interpretación; en los perros que están recibiendo etodolac pueden evidenciarse falsos resultados bajos.

Posologías

CANINOS:

a) Para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis: 10-15 mg/kg 1 vez por día, oral. Los perros de <5 kg de peso no pueden ser dosificados en forma apropiada con *EtoGesic®*. Ajustar la dosis hasta obtener una respuesta satisfactoria pero no exceder los 15 mg/kg. Para el tratamiento a largo plazo, reducir la dosis a la mínima cantidad efectiva (Prospecto del producto; *EtoGesic*® - Fort Dodge).

b) 5-15 mg/kg oral, 1 vez por día (Hardie, 2000).

Controles

- Datos basales (en especial en perros gerontes o con enfermedad crónica, o en aquellos en los que es probable que se efectúe un tratamiento prolongado): examen físico, hemograma completo, perfil de química sérica (incluyendo pruebas de función renal y hepática), análisis de orina. Se recomienda volver a evaluar las enzimas hepáticas 1 semana después de comenzado el tratamiento. Si ocurre elevación de los valores, se recomienda suspender el tratamiento.
- Eficacia clínica.
- Signos de posibles efectos adversos: inapetencia, diarrea, heces mucoides, vómitos, melena, poliuria/polidipsia, anemia, ictericia, letargia, producción de lágrimas, cambios de conducta, ataxia o convulsiones.
- Tratamiento crónico: considerar repetir el hemograma, el análisis de orina y la química sérica en forma continua.

Información al cliente

 Darle al cliente información escrita sobre el uso apropiado del etodolac y los correspondientes controles.

Ouímica/Sinónimos

El etodolac es un antiinflamatorio no esteroide derivado del ácido indol acético que se presenta como un compuesto cristalino blanco, insoluble en agua, pero soluble en alcohol o en DMSO. El etodolac tiene un centro quiralmente activo con un correspondiente enantiómero S(+) y otro R(-). El producto disponible en el comercio es una mezcla racémica de las formas.

El etodolac también se conoce como: AY-24236, etodolacum, ácido etodólico, Acudor®, Articulan®, Dualgan®, Eccoxolac®, Edolan®, Elderin®, EtoGesic®, Etonox®, Etopan®, Flancox®, Hypen®, Lodot®, Lonine®, Metazin®, Sodolac®, Todolac®, Ultradol® y Zedolac®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas disponibles en el comercio para uso veterinario deben almacenarse a temperatura ambiente controlada (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Etodolac (tabletas ranuradas): 150 mg y 300 mg en frascos de 30 y 90 tabletas; *EtoGesic*® (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su uso en perros. No usar en gatos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA.

Etodolac (tabletas): tabletas de 200 mg, 300 mg, 400 mg y 500 mg y tabletas con liberación extendida de 400 mg, 500 mg y 600 mg; genéricos; (Rx).

ETOMIDATO

Amidate®

ANESTÉSICO INVECTABLE

Consideraciones al recetar

- Anestésico inyectable no barbitúrico que puede ser útil como una alternativa al tiopental o el propofol para la inducción, en particular en pacientes con disfunción cardíaca preexistente, trauma craneano o cuyo estado es crítico.
- ▶ No es una sustancia controlada.
- ▶ Relativamente costoso, en especial en perros grandes.

Usos/Indicaciones

El etomidato puede ser útil como una alternativa al tiopental o el propofol para realizar la inducción anestésica en los pequeños animales, en particlar en pacientes con disfunción cardíaca preexistente, trauma craneano o cuyo estado es crítico.

Farmacología/Acciones

El mecanismo de acción exacto del etomidato no está bien definido. El etomidato causa mínimos cambios hemodinámicos y tiene pocos efectos sobre el aparato cardiovascular cuando se lo compara con otros anestésicos inyectables. A la dosis usual, el etomidato tiene poco efecto sobre la frecuencia o el ritmo respiratorios. Esta droga disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno. En la mayoría de los casos disminuye la presión intraocular y causa una ligera disminución de la presión intracraneana.

El índice terapéutico informado (dosis tóxica/dosis terapéutica) para el etomidato es 16. Los índices terapéuticos para el propofol y el tiopental son 3 y 5, respectivamente.

Farmacocinética

No se encontró información específica sobre la farmacocinética del etomidato en los animales domésticos. En las personas, después de la inyección IV, el etomidato se distribuye con rapidez en el SNC y luego se depura con rapidez pasando desde el cerebro hacia los tejidos sistémicos. La duración de la hipnosis es corta (3-5 minutos) y depende de la dosis. La recuperación de la anestesia parece ser tan rápida como con el tiopental pero es más lenta que con el propofol. El 75% del etomidato se une a las proteínas plasmáticas. La droga se metaboliza con rapidez en el hígado, principalmente por hidrólisis o glucuronidación, a metabolitos inactivos. La mayor parte de la droga y sus metabolitos se excretan en la orina y el resto lo hace por bilis y heces. La vida media de eliminación es de 1,25-5 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El etomidato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

Puede inhibir la función adrenocortical; no debe ser usado con otros propósitos que la inducción y es imprescindible administrarlo con cuidado en los pacientes en los que la función adrenocortical está deteriorada. La administración de glucocorticoides debe ser considerada en animales con compromiso significativo.

El etomidato no proporciona analgesia.

Estudios limitados han mostrado que la vida media de eliminación puede estar aumentada significativamente en pacientes con deterioro de la función hepática o renal.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunes incluyen dolor en el sitio de inyección IV, movimientos de músculos esqueléticos (mioclonía), movimientos oculares y arcadas posquirúrgicas. El uso de medicamentos preanestésicos y de una benzodiacepina (diazepam, midazolam) justo antes de la administración del etomidato puede minimizar estos efectos.

Puede ocurrir cierto grado de hemólisis debido al propilenglicol contenido en la formulación inyectable. Algunos anestesiólogos recomiendan inyectar etomidato en una línea IV permeable para disminuir el dolor asociado con la inyección y, posiblemente, reducir la hemólisis.

Si bien el etomidato causa mínima depresión cardiopulmonar, puede ocurrir un breve período de hipoventilación y disminución de la presión arterial posterior a la administración.

En algunas personas que han recibido esta droga se manifestaron apnea, laringospasmo, hipo, hiperventilación o hipoventilación, hipertensión o hipotensión, acidosis láctica, arritmias y vómitos posquirúrgicos. Unos pocos pacientes humanos han desarrollado convulsiones al recibir etomidato; este efecto adverso puede ser reducido si se premedica con un opiáceo.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

El etomidato ha causado efectos embriocidas en ratas y toxicidad materna en ratas y conejas.

Parte del etomidato se excreta en la leche materna; usar con cuidado en los pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es de esperar que la sobredosis aguda cause un aumento de los efectos farmacológicos de la droga. El tratamiento debe ser de sostén (por ej., ventilación mecánica) hasta que disminuyan los efectos del medicamento.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo etomidato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DEPRESORES DEL SNC/RESPIRATORIOS (por ej., barbitúricos, opiáceos, anestésicos, etc.). Pueden ocurrir efectos farmacológicos aditivos por el uso conjunto de etomidato y otras drogas depresoras del SNC o de la función respiratoria.
- VERAPAMILO. Ha sido asociado con la potenciación de los efectos anestésicos y depresores respiratorios del etomidato.

Consideraciones de laboratorio

No hay interacciones de laboratorio ni consideraciones específicas.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

- a) Como agente inductor: etomidato: 1 mg/kg IV más diazepam (0,5 mg/kg IV) (Cornell, 2004).
- b) Como agente inductor: 1-2 mg/kg IV rápido (Heath, 2003).

c) Como agente inductor: 0,5-2 mg/kg IV. Es muy recomendada la administración de premedicación para reducir la incidencia de efectos colaterales (mioclonía, vómitos). Como alternativa o como agregado, el etomidato se puede dar junto con una benzodiacepina. Debido a sus efectos sobre el cortisol, se sugiere la administración de una dosis fisiológica de dexametasona u otro glucocorticoides de corta acción previo al uso del etomidato (Mama, 2002a).

HURONES:

 a) Como un agente inductor en un paciente inestable a nivel cardiovascular: etomidato: 1-2 mg/kg IV después del diazepam (0,5 mg/kg IV) (Lichtemberg, 2006a).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Conejos: como agente inductor en pacientes con inestabilidad cardiovascular: etomidato a 1-2 mg/kg IV después del diazepam (0,5 mg/kg IV) (Lichtenberger, 2006a).

Controles

Como con cualquier anestésico:

- Nivel de conciencia.
- Frecuencia y profundidad de la ventilación.
- Función cardiovascular.

Información al cliente

 El etomidato es un potente sedante-hipnótico que sólo debe ser usado por profesionales en un ambiente donde es posible un adecuado control.

Química/Sinónimos

El etomidato, un anestésico inyectable derivado del imidazol carboxílico, se presenta como un polvo blanco o casi blanco, muy poco soluble en agua y libremente soluble en alcohol. El producto inyectable disponible en el comercio tiene un pH de 8,1, contiene propilenglicol al 35% y es hiperosmolar (4640 mOsm/L)

El etomidato también se conoce como: R-16659, Amidate®, Hypnomidate®, Radenarcom® o Sibul®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que se indique lo contrario, el etomidato inyectable debe mantenerse a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Etomidato (inyectable): 2 mg/ml en ampollas de 20 ml y en jeringas Abboject de 20 ml; *Amidate*® (Hospira); (Rx).

Etretinato - véase Acitretina

EUTANÁSICO CON PENTOBARBITAL

Para usos terapéuticos (más allá de la eutanasia) del pentobarbital, veáse la monografía Pentobarbital. Las secciones de Química/Sinónimos, Almacenamiento/Estabilidad, Farmacocinética, Sobredosificación/Toxicidad aguda, Interacciones medicamentosas y Controles pueden encontrarse en la monografía Pentobarbital.

Consideraciones al recetar

- Usado para la eutanasia humanitaria en animales; no debe ser empleado en animales que serán destinados como alimento.
- Guardarlo de forma tal que no sea confundido con agentes terapéuticos; mantenerlo fuera del alcance de los niños.
- Tener cuidado en el manejo de las jeringas llenas y descartar el instrumental utilizado de manera apropiada.
- Evitar cualquier contacto con heridas abiertas o inyección accidental.
- Puede ser necesaria la administración de un tranquilizante cuando los animales tienen dolor o están agitados.
- Los prestadores pueden no aceptar cadáveres sacrificados con pentobarbital.

Usos/Indicaciones

Para una eutanasia rápida y humanitaria en animales que no están destinados para alimento. Puede haber productos individuales aprobados para emplear en especies específicas.

"La ventaja de usar barbitúricos para eutanasia en los pequeños animales supera ampliamente las desventajas. La inyección intravenosa de un derivado del ácido barbitúrico es el método preferido para la eutanasia de perros, gatos y otros pequeños animales así como también para caballos. La inyección intraperitoneal puede ser usada en situaciones en las que la inyección intravenosa sería angustiante o hasta peligrosa. La inyección intracardíaca sólo debe usarse si el animal está bajo los efectos de una sedación profunda, inconsciente o anestesiado". (Pautas para eutanasia de la AVMA, 2007).

Farmacología/Acciones

El pentobarbital causa la muerte por medio de una grave depresión de los centros respiratorios y vasomotores bulbares cuando se administra en altas dosis. La actividad cardíaca puede persistir durante varios minutos posteriores a la administración.

La fenitoíona se agrega en el producto *Beuthanasia®-D Special* (Schering) por sus efectos depresores cardíacos y para desnaturalizar los compuestos de una sustancia controlada clase II en drogas clase III.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No debe ser usado en animales que van a ser destinados para consumo (humano o animal). Debe ser guardado de tal forma que estos productos no sean confundidos con agentes terapéuticos. Tener mucho cuidado en el manejo de las jeringas llenas y descartar el instrumental utilizado en forma apropiada. Evitar cualquier

contacto con heridas abiertas o inyecciones accidentales. Mantener fuera del alcance de los niños.

El uso previo de tranquilizantes puede ser necesario cuando el animal muestra dolor o está agitado.

Efectos adversos

Después de la inyección se pueden ver algunos temblores musculares leves. La muerte puede demorarse o no producirse si la inyección se administra en forma perivascular.

Posologías

Debido a que los diferentes productos tienen diferentes concentraciones, veáse la información provista con el producto en uso.

CANINOS:

- a) Pentobarbital sódico (como único agente): aproximadamente 120 mg/kg para los primeros 4,5 kg y 60 mg/kg por cada 4,5 kg siguientes. Administrar preferiblemente por vía IV.
- b) Pentobarbital sódico con fenitoína (Beuthanasia®-D Special): 1 ml por cada 4,5 kg.

FELINOS:

- a) Pentobarbital sódico (como único agente): aproximadamente 120 mg/kg para los primeros 4,5 kg y 60 mg/kg por cada 4,5 kg siguientes. Administrar preferiblemente por vía IV.
- b) Pentobarbital sódico con fenitoína (*Beuthanasia®-D Special*): 1 ml por cada 4,5 kg (no aprobado su uso en esta especie).

■ GRANDES ANIMALES:

Nota: no debe ser usado en animales que serán destinados a consumo para humanos u otros animales.

 a) Dependiendo de la concentración del producto, la mayoría de los animales requieren 10-15 ml/45 kg.

Controles

- Frecuencia ventilatoria.
- Frecuencia cardíaca.
- Reflejo corneal.

Información al cliente

- Debe ser administrado por personal familiarizado con su uso.
- Los animales deben ser sujetos durante la administración.
- Informar a los clientes que observan la eutanasia que el animal puede dar un grito sofocante antes de alcanzar la inconsciencia.

Formas posológicas/Estado de aprobación

Véanse otras formulaciones con pentobarbital en la monografía Pentobarbital para productos con menores concentraciones que son utilizados con objetivos terapéuticos.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Pentobarbital sódico (390 mg/ml) y fenitoína sódica (50 mg/ml) para inyección (eutanasia) en frascos de 100 ml; Beuthanasia®-D Special (Schering-Plough); Euthasol® (Virbac); Euthanasia-III® Solution (Med-Pharmex); Somnasol® (Butler); (Rx; C-III). Aprobado para su uso en perros.

Pentobarbital sódico en polvo:

392 mg/ml cuando es reconstituido con 250 ml de agua. Fatal-Plus® Powder (Vortech), Pentasol® Powder (Virbac); (Rx; C-II). Aprobado para su uso en animales sin importar la especie.

Pentobarbital sódico inyectable (para eutanasia):

260 mg/ml: *Sleepaway*® (Fort Dodge) al 26%: en frascos de 100 ml; (Rx; C-II). Aprobado para su uso en perros y gatos.

324 mg/ml: SP5® (Vedco) en frascos de 100 ml (Rx; C-II). Aprobado para su uso en perros y gatos.

389 mg/ml: Socumb-6gr® (Butler), Somlethol® (Webster), SP6® (Vedco); frascos de 100 ml y 250 ml; (Rx; C-II). Aprobado para su uso en perros y gatos.

390 mg/ml: Fatal-Plus® Solution (Vortech); en frascos de 250 ml (Rx; C-II). Aprobado para su uso en animales sin importar su especie.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

FAMCICLOVIR

Famvir®

ANTIVIRAL (HERPES)

Consideraciones al recetar

- ▶ Puede ser efectivo para el tratamiento de infecciones por herpes felino (HVF-I).
- La experiencia y la información en el uso de este medicamento en gatos son limitadas.
- Parece ser bien tolerado cuando se lo emplea por corto plazo (2-3 semanas).

Usos/Indicaciones

El famciclovir puede ser beneficioso para el tratamiento de las infecciones por herpesvirus felino.

Farmacología/Acciones

El famciclovir se convierte rápidamente in vivo a penciclovir. En las células infectadas con herpesvirus susceptible o con el virus varicela zoster, la timidina cinasa viral fosforila el penciclovir pasándolo a monofosfato de penciclovir. Las cinasas celulares convierten posteriormente este compuesto en trifosfato de penciclovir, el cual inhibe la ADN-polimerasa viral por medio de la competición con trifosfato de desoxiguanosina, de manera que impide selectivamente la síntesis de ADN viral.

La resistencia viral puede desarrollarse por mutación.

Farmacocinética

En los gatos, después de la administración oral de famciclovir (62,5 mg), la concentración máxima de penciclovir fue inferior a la concentración inhibitoria mínima (CI₅₀) in vitro para el HVF-1. Se postuló que los gatos tienen una malabsorción del famciclovir o muestran una mala conversión a penciclovir y es probable que requieran una dosis más alta que otras especies (Thomasy, Maggs y col., 2006).

En las personas, el famciclovir se absorbe bien después de la administración oral, pero sufre un extenso metabolismo de primer paso (no por enzimas CYP). La presencia de alimento disminuye los niveles máximos, aunque no tiene un impacto significativo sobre la eficacia clínica. El penciclovir (metabolito activo) sólo presenta una unión marginal con las proteínas plasmáticas. En las personas, la vida media de eliminación del penciclovir es de unas 2-3 horas; la excreción es principalmente por mecanismos renales. La vida media intracelular del penciclovir en las células infectadas es significativamente más prolongada.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El famciclovir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esta droga o al penciclovir.

Debe ser usado con cautela (y ajustar la dosis) en los pacientes con disfunción renal. En las personas con una depuración de creatinina inferior a 40 ml/minuto se recomienda un ajuste de la dosis.

Efectos adversos

Los efectos adversos en los gatos no están bien documentados, pero la droga parece ser bastante bien tolerada cuando se la usa durante un lapso de hasta 3 semanas.

En las personas, causa náuseas, vómitos, diarrea y dolor de cabeza. Se ha documentado neutropenia; puede desarrollarse una insuficiencia renal, en particular cuando no se realiza un ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal.

Seguridad en reproducción y lactancia

En los animales de laboratorio, una dosis de hasta 1000 mg/kg/día no causó ningún efecto sobre los embriones o los fetos en desarrollo. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

En las ratas, el famciclovir (penciclovir) es excretado en la leche. No está claro si esto tiene importancia clínica en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información al respecto. Se recomienda tratamiento de sostén. El penciclovir puede ser extraído por hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo famciclovir, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ **PROBENECIDA**. Puede reducir la cantidad de penciclovir excretado por los riñones; puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos de penciclovir.

Consideraciones de laboratorio

No hay puntos a considerar.

Posologías

FELINOS:

Para el herpesvirus felino tipo 1 (HVF-1)

- a) Para el tratamiento adyuvante de la rinotraqueítis por HVF-1: 31,25 mg (¼ de una tableta de 125 mg) oral cada 12 horas durante 14 días. No ha sido evaluado su uso a largo plazo (Lappin, 2007).
- b) Para la infección por herpesvirus crónica, recurrente y/o grave: ¡la dosis es variable! En los gatitos se da ¼ de una tableta de 125 mg oral 1 vez al día (cada 24 horas) durante 2 semanas; en los gatos adultos la dosis es ¼ de una tableta de 250 mg 1 vez al día (cada 24 horas) durante 3 semanas (Diehl, 2007b).
- c) ¼ de una tableta de 125 mg oral 2 veces al día (cada 12 horas) durante 10-14 días; se puede continuar 1 vez por día, durante un lapso de hasta 30 días (Ramsey, 2006).
- d) Para el tratamiento adyuvante (con interferón y lisina) de la dermatitis y estomatitis facial ulcerativa asociada con el herpesvirus: 125 mg oral cada 12 horas (Hillier, 2006c).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (los más probables son los gastrointestinales).
- Considerar la evaluación ocasional de hemogramas y valores de creatinina para el control de la neutropenia o la disfunción renal, si se utiliza la droga a largo plazo.

Información al cliente

- Puede ser administrada con alimento.
- Hay poca experiencia con esta droga en gatos; informar al veterinario cualquier efecto inusual.

Química/Sinónimos

El famciclovir es una prodroga sintética derivada de las purinas, análogo del nucléotido acíclico purina.

El famciclovir también se conoce como: AV-42810, BRL 42810 y famciclovirum, o por el nombre comercial Famvir®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de famciclovir deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Famciclovir (tabletas con cobertura): 125 mg, 250 mg y 500 mg; Famvir® (Novartis); genérico; (Rx).

FAMOTIDINA

Pepcid®

ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES H,

Consideraciones al recetar

- Antagonista de los receptores H, usado para reducir la producción de ácido gástrico.
- Duración de acción más prolongada y menos interacciones medicamentosas que la cimetidina.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a los bloqueantes H,.
- ▶ Cuidado: pacientes con enfermedad cardíaca, o deterioro significativo de la función hepática o renal; (considerar reducir la dosis).
- ▶ Efectos adversos: la infusión IV demasiado rápida puede causar bradicardia. Es posible el desarrollo de efectos gastrointestinales, dolor de cabeza o boca o piel secas; puede producirse hemólisis intravascular cuando se administra IV en gatos.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la famotidina puede ser útil para el tratamiento y/o la profilaxis de las úlceras gástricas, abomasales y duodenales, la gastritis ulcerativa, la gastritis erosiva relacionada con el estrés o inducida por drogas, la esofagitis, el reflujo gástrico duodenal y el reflujo esofágico.

La famotidina tiene menos interacciones medicamentosas y su actividad puede persistir durante más tiempo que la de la cimetidina.

Farmacología/Acciones

En los receptores H, de las células parietales, la famotidina inhibe competitivamente la histamina reduciendo, de esta forma, la producción de ácido gástrico, tanto en condiciones basales como cuando es estimulada por alimento, pentagastrina, histamina o insulina. El tiempo de vaciado gástrico, la secreción pancreática o biliar y la presión en el esfínter esofágico inferior no son alterados por la famotidina. Al reducir la cantidad de jugo gástrico producido, los bloqueantes H, también disminuyen la cantidad de pepsina secretada.

Farmacocinética

La famotidina no se absorbe completamente después de la administración oral, pero sufre sólo un mínimo efecto de primer paso. En las personas, la biodisponibilidad sistémica es del 40-50%. Las características de distribución no están bien descritas. En las ratas, la droga se concentra en el hígado, el páncreas, los riñones y la glándula submandibular. Sólo un 15-20% se fija a las proteínas plasmáticas. En las ratas, la droga no atraviesa la barrera hematoencefálica ni la placenta, pero ingresa en la leche. Cuando se la administra por vía oral, alrededor de 1/3 se excreta sin cambios en la orina, y el resto se metaboliza principalmente en el hígado y luego se excreta por orina. Después de la administración IV, alrededor de 2/3 de la droga se excretan sin cambios.

La farmacocinética de la famotidina, la ranitidina y la cimetidina ha sido investigada en los caballos (Duran y Ravis, 1993). Después de una sola dosis IV, las vidas medias de eliminación de la cimetidina, la ranitidina y la famotidina estuvo en el rango de 2-3 horas y no hubo diferencias significativas entre las drogas. De los tres fármacos evaluados, la famotidina tiene un mayor volumen de distribución (4,28 L/kg) que la cimetidina (1,14 L/kg) o la ranitidina (2,04 L/kg). La biodisponibilidad de todos ellos fue baja (famotidina, 13%; ranitidina, 13,5%; y cimetidina, 30%).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La famotidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

Debe ser usada con cuidado en pacientes gerontes y en aquellos con un significativo deterioro de la función hepática o renal. Considerar reducir la dosis en los que presentan disfunción renal significativa. La famotidina puede tener efectos inotrópicos negativos y tiene ciertas propiedades cardioarritmogénicas. Usar con cuidado en pacientes con enfermedades cardíacas.

Efectos adversos

Una infusión IV demasiado rápida puede causar bradicardia. Otros bloqueantes H, han demostrado ser relativamente seguros y exhiben mínimos efectos adversos. Otros posibles efectos adversos (documentados en las personas) incluyen signos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea), dolor de cabeza y boca o piel secas. Rara vez se produce agranulocitosis, en particular cuando se la usa junto con drogas mielosupresoras.

A pesar de que algunos veterinarios utilizan la famotidina por vía IV de manera rutinaria en los gatos, hay informes anecdóticos de que esta droga causa hemólisis intravascular cuando se administra de esa forma en felinos. Se cree que esto podría ser una reacción idiosincrática que ocurre en un pequeño porcentaje de gatos tratados.

Seguridad en reproducción y lactancia

En estudios llevados a cabo en animales de laboratorio, la famotidina no demostró ser peligrosa para las crías. Grandes dosis podrían afectar el consumo de alimento y la ganancia de peso de la madre durante la gestación, lo que resultaría indirectamente peligroso. Se debe emplear durante la preñez cuando los posibles beneficios superen a los riesgos. En las ratas, el amamantamiento por parte de hembras que estaban recibiendo dosis muy altas de famotidina produjo una disminución transitoria de la ganancia de peso. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

En las ratas, la famotidina se excreta por la leche. No está claro si esto tiene importancia clínica para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La dosis letal aguda mínima en perros es superior a 2 g/kg oral y aproximadamente 300 mg/kg para la vía IV. En los perros, dosis IV de 5-200 mg/kg causaron: vómitos, inquietud, palidez de las membranas mucosas y enrojecimiento de la boca y los pabellones auriculares. Dosis más altas causaron hipotensión, taquicardia y colapso.

Debido al amplio margen de seguridad asociado con la droga, la mayoría de los casos de sobredosis sólo requieren control. En caso de una sobredosificación masiva oral se deberán considerar los protocolos de vaciamiento intestinal e iniciar un tratamiento de sostén cuando sea justificado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo famotidina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, itraconazol, fluconazol). Al aumentar el pH gástrico, la famotidina puede disminuir la absorción de estos agentes; si se requiere la administración de ambas drogas, administrar el azol 1 hora antes de la famotidina.
- CEFPODOXIMA, CEFUROXIMA. La famotidina puede disminuir la absorción de estas cefalosporinas; la administración con alimento puede disminuir este efecto.
- SALES DE HIERRO (por vía oral). La famotidina puede disminuir la absorción del hierro administrado por vía oral; suministrar el hierro 1 hora antes de la famotidina.

A diferencia de la cimetidina o la ranitidina, la famotidina no parece inhibir al citocromo P450 hepático y no se requiere un ajuste de la dosis de otras drogas que se metabolizan por esta vía (por ej., warfarina, teofilina, diazepam, procainamida, fenitoína).

Consideraciones de laboratorio

- Los bloqueantes de los receptores histamínicos H₂ pueden antagonizar los efectos de la histamina y la pentagastrina en la evaluación de la secreción de ácido gástrico.
- Después de usar extractos de alergenos para las intradermorreacciones, los antagonistas H₂ pueden inhibir la respuesta de la histamina. Se recomienda suspender la administración de estos bloqueantes, como mínimo, 24 horas antes de la realización de las pruebas.

Posologías

CANINOS:

Para reducir la producción de ácido gástrico:

a) 0,5 mg/kg oral, SC, IM o IV cada 12-24 horas (Matz, 1995).

- b) 0,5-1 mg/kg oral o IV 1-2 veces por día (Johnson, Sherding y col., 1994).
- c) 0,1-0,2 mg/kg oral cada 8 horas (Zerbe y Washabau, 2000).
- d) 0,55-1,1 mg/kg oral cada 24 horas (o cada 12 horas si hay una esofagitis grave) durante 2-3 semanas en perros con esofagitis por reflujo agudo (Tams, 2003a).
- f) Para el tratamiento adyuvante (para prevenir/tratar úlceras gástricas) de los mastocitomas: 0,5 mg/kg 1 vez por día (no se especifica la vía) (Garret, 2006).
- g) Para el tratamiento adyuvante de los efectos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) asociados con la enfermedad renal crónica: 0,5 mg/kg oral 1 vez por día (cada 24 horas). Evidencia efectiva grado 3 (Polzin, 2005b).

FELINOS:

Nota: véase la sección Efectos adversos acerca del uso IV en gatos.

Para reducir la producción de ácido gástrico:

- a) 0,5 mg/kg oral, SC, IM o IV cada 12-24 horas (Matz, 1995).
- b) 0,5 mg/kg oral o parenteral una vez al día (Trepanier, 1999).
- c) 0,55-1,1 mg/kg oral cada 24 horas (o cada 12 horas si hay una grave esofagitis) durante 2-3 semanas en gatos con esofagitis por reflujo agudo (Tams, 2003a).

Para el tratamiento adyuvante de los efectos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) asociados con la enfermedad renal crónica progresiva:

- a) 1 mg/kg oral 1 vez al día (cada 24 horas) (Wolf, 2006b).
- b) 0,5-1 mg/kg oral 1-2 veces por día (cada 12-24 horas) (Zoran, 2006a).

HURONES:

- a) Para las úlceras inducidas por estrés: 0,25-0,5 mg/kg oral o IV, 1 vez por día (Williams, 2000).
- En combinación con antibióticos por el tratamiento de la infección por *Helicobacter*: 0,25-0,5 mg/kg oral, IV cada 24 horas (Fisher, 2005).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Conejos: para la prevención de la úlcera inducida por estrés, una vez que el animal en estado crítico ha sido estabilizado:

- a) 1 mg/kg IV 1 vez por día (cada 24 horas) (Johnston, 2006).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 5 ARCI UCGFS)

Como adyuvante en el tratamiento de las úlceras:

 a) Dosis IV: 0,23 mg/kg IV cada 8 horas o 0,35 mg/kg IV cada 12 horas.

Dosis oral: 1,88 mg/kg oral cada 8 horas o 2,8 mg/kg oral cada 12 horas (Duran y Ravis, 1993).

Controles

- Eficacia clínica (dependiendo del propósito de uso); se controla en función de la disminución de la sintomatología, el examen endoscópico, la presencia de sangre en materia fecal, etc.
- Efectos adversos, si son observados.

Información al cliente

- Para maximizar los beneficios de este medicamento, debe ser administrado tal como lo prescribió el veterinario.
- Los signos clínicos pueden recurrir si se omite una de las dosis.

Química/Sinónimos

La famotidina es un antagonista de los receptores H, y se pre-

senta como un polvo cristalino blanco a amarillo pálido. Es inodoro, pero con sabor amargo; 740 mg son solubles en 1 ml de agua.

La famotidina también se conoce como: famotidinum, L-643341, MK-208 y YM-11170; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben ser almacenadas en envases bien cerrados y resistentes al paso de la luz, a temperatura ambiente. Se les asigna una fecha de vencimiento de 30 meses a partir de la fecha de elaboración.

El polvo para suspensión oral debe guardarse en envases herméticos, a temperaturas inferiores a los 40 °C. Una vez reconstituida, la suspensión resultante es estable durante 30 días cuando se almacena a temperaturas inferiores a 30 °C; no congelar.

La famotidina inyectable debe conservarse en el refrigerador (2-8 °C). Es **compatible** con la mayoría de las infusiones IV comúnmente usadas y es estable durante 48 horas a temperatura ambiente cuando es diluida en estas soluciones.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 5. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Famotidina (tabletas simples, con cobertura y para desintegración oral, y cápsulas de gelatina): 10 mg (regular y masticable), (producto de venta libre), 20 mg y 40 mg; *Pepcid®*, *Pepcid AC® Maximum Strength* y *Pepcid RPD®* (Merck); (Rx); *Pepcid AC®* (J & J Merck); genérico; (productos de venta libre y Rx).

Famotidina (polvo para suspensión oral): 8 mg/ml cuando es reconstituida en frascos de 400 mg; *Pepcid*® (Merck); (Rx).

FELBAMATO

Felbatol®

ANTICONVULSIVANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Anticonvulsivante de 3ª línea para perros.
- Parece ser relativamente seguro en caninos, pero debido a su uso limitado, el perfil de efectos adversos puede estar incompleto.
- El costo y la accesibilidad a la droga pueden ser puntos a considerar.

Usos/Indicaciones

El felbamato es un anticonvulsivante que puede ser útil para el tratamiento de los desórdenes convulsivantes (en especial, para convulsiones parciales complejas) en los perros. Una posible ventaja de esta droga es que cuando se la usa sola o en combinación con fenobarbital y/o bromuro no parece causar efectos sedantes aditivos.

Farmacología/Acciones

La actividad anticonvulsivante del felbamato se debe, aparente-

mente, a la capacidad de reducir la neurotransmisión excitatoria; su mecanismo de acción exacto es desconocido, pero se cree que aumenta la activación de los canales de sodio disminuyendo, de esta forma, el "desencadenamiento" sostenido de potenciales de acción alta frecuencia.

Farmacocinética

El felbamato se absorbe bien después de la administración oral en los perros. Se excreta como droga sin cambios y como metabolitos por orina (aproximadamente mitad y mitad). La vida media en caninos puede variar entre 5 y 14 horas. Debido a que la droga puede provocar la inducción de las enzimas hepáticas, su vida media puede disminuir con el tiempo y puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El felbamato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este u otros carbamatos (meprobamato). En las personas, este producto no debe ser usado en pacientes con antecedentes de discrasia sanguínea o disfunción hepática. Sin embargo, en los perros, esto quizás sea sólo una advertencia, ya que aquellos que requieren felbamato a menudo están cerca de la eutanasia debido a la refractariedad de su cuadro y a la falta de evidencia de que el felbamato cause toxicidad hepática en los perros.

Efectos adversos

Las posibles reacciones adversas en caninos incluyen inducción de las enzimas hepáticas, temblores, rigidez de los miembros, salivación, inquietud y agitación (a altas dosis). En las personas, se ha observado el desarrollo de anemia aplásica y necrosis hepática, lo cual podría ser un factor a considerar en la práctica de la medicina canina. Aparentemente, no hay casos informados aún de anemia aplásica en los perros, pero se han registrado discrasias sanguíneas (trombocitopenia, linfopenia y leucopenia). Además, se ha documentado la presentación de sedación y vómitos/náuseas, aunque estos efectos también se observaron en perros que están recibiendo otros anticonvulsivantes.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aunque no se ha documentado teratogenicidad manifiesta, el felbamato sólo debe ser usado durante la gestación cuando los posibles beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La droga se excreta en la leche, pero la posibilidad de consecuencias adversas en los cachorros lactantes parece ser remota.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible. Una persona que tomó 12 g en 12 horas desarrolló leve malestar gástrico y un ligero aumento de la frecuencia cardíaca.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo felbamato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ FENOBARBITAL. Cuando el felbamato se agrega a personas que toman fenobarbital puede haber un aumento de los niveles de este último. Cuando se añade fenobarbital a pacientes que están

recibiendo felbamato, los niveles de este último pueden disminuir. Lo mismo puede ocurrir con la fenitoína.

■ VALPROATO. El felbamato puede causar aumento de los niveles del ácido valproico.

Posologías

■ CANINOS:

Para las convulsiones:

- a) Como agente antiepiléptico de tercera elección: 15-65 mg/kg oral cada 8 horas. El estado estable se alcanza después de la 4ª dosis oral. Controlar el hemograma y las pruebas de función hepática, como con el fenobarbital. La concentración sérica terapéutica es 15-100 μg/mL (Quesnel, 2000).
- b) Para los pacientes que están recibiendo fenobarbital y bromuro (ambos en el rango terapéutico) y cuya actividad convulsivante no ha sufrido cambios o manifiesta efectos colaterales no deseables con esta combinación: si hay efectos colaterales intolerables, evaluar los niveles de las drogas y bajar la dosis de aquella que esté en el extremo superior del rango. Luego agregar felbamato a 5-20 mg/kg oral 3 veces por día (Neer, 2000).
- c) En perros refractarios al fenobarbital y el bromuro: felbamato a una dosis inicial de 15 mg/kg oral cada 8 horas. La dosis puede elevarse en incrementos de 15 mg/kg cada 2 semanas hasta que las convulsiones sean controladas. Puede ser necesario una dosis de hasta 70 mg/kg cada 8 horas, la cual puede ser tolerada por algunos perros (Thomas, 2000).

Controles

- Hay cierta controversia acerca del control del uso de felbamato en los perros, debido a que la experiencia con la droga es limitada. Algunos veterinarios sostienen que la función hepática y el hemograma deben ser evaluados a intervalos regulares (cada 2-3 meses). Otros dicen que la droga es muy segura y que el control no parece ser necesario. Está claro que si el perro está recibiendo otras drogas (en especial, fenobarbital), es esencial el control.
- El nivel terapéutico de la droga en caninos no es verdaderamente conocido, pero parece estar entre 25-100 μg/ml. En este punto, la utilidad de controlar los niveles séricos es cuestionable.

Información al cliente

- Los clientes deben comprender la importancia de administrar el medicamento tal como fue prescrito. Debido a su corta vida media, en la mayoría de los casos se lo administra en un esquema de 3 veces por día, para juzgar adecuadamente la eficacia de la droga.
- Debido a que el uso de felbamato en perros es limitado, el perfil de efectos adversos y la posible incidencia de efectos importantes (hígado, sangre) no se conocen por completo.

Química/Sinónimos

El felbamato es un anticonvulsivante dicarbamato único, poco soluble en agua.

También se conoce como: AD-03055, W-554, Felbamyl®, Felbatol® y Taloxa®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Felbamato (tabletas): 400 mg y 600 mg; Felbatol® (Wallace Labs); (Rx).

Felbamato (suspensión): 120 mg/ml en frascos con 240 ml y 960 ml; Felbatol® (Wallace Labs); (Rx).

FENBENDAZOL

Panacur®, Safe-Guard®

ANTIPARASITARIO

Consideraciones al recetar

- Antihelmíntico útil para varios parásitos en perros, gatos, bovinos, caballos, porcinos, etc.
- ▶ Efectos adversos: puede ocurrir la liberación de antígenos por parte de los parásitos muertos, en particular con altas dosis; los vómitos son poco frecuentes en perros y gatos.

Usos/Indicaciones

El fenbendazol está indicado (aprobado) para la eliminación de los siguientes parásitos en perros: áscaris (*Toxocara canis*, *T. leonina*), anquilostomas o parásitos gancho (*Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*), parásitos látigo (*Trichuris vulpis*) y parásitos chatos o tenias (*Taenia pisiformis*). No es efectivo contra *Dipylidium caninum*. El fenbendazol ha sido usado clínicamente para tratar también infecciones por *Capillaria aerophilia*, *Filaroides hirthi* y *Paragonimus kellicotti* en los perros.

El fenbenazol está indicado (aprobado) para la eliminación de los siguientes parásitos en bovinos: formas adultas de Haemonchus contortus, Ostertagia ostertagi, Trichostrongylus axei, Bunostomum phlebotomum, Nematudirus helvetianus, Cooperia spp, Trichostrongylus colubriformis, Oesophagostomum radiatum y Dictyocaulous viviparus. También es efectivo contra la mayoría de los estadios inmaduros de los parásitos antes mencionados. Aunque no está aprobado, tiene buena actividad contra Moniezia spp y detiene el progreso de las larvas de 4º estadio de Ostertagia ostertagi.

El fenbendazol está indicado (aprobado) para la eliminación de los siguientes parásitos en equinos: grandes estróngilos (*S. edentatus*, *S. equinus*, *S. vulgaris*), pequeños estróngilos (*Cyathostomum* spp, *Cylicocylus* spp, *Cylicostephanus* spp, *Triodontophorus* spp) y oxiuros (*Oxyuris equi*).

El fenbendazol está indicado (aprobado) para la eliminación de los siguientes parásitos en porcinos: parásitos redondos grandes (Ascaris suum), parásitos pulmonares (Metastrongylus pair), parásitos nodulares (Oesophagostomum dentatum, O. quadrispinolatum), pequeños parásitos gástricos (Hyostrongylus rubidus), parásitos látigos (Trichuris suis) y parásitos renales (Stephanurus dentatus, tanto formas maduras como inmaduras).

Aunque no está aprobado, el fenbendazol ha sido usado en gatos, ovejas, cabras, aves domésticas y llamas. En la sección Posologías hay más información.

Farmacología/Acciones

Los antiparasitarios benzimidazólicos tienen un amplio espectro de actividad contra muchos parásitos internos patogénicos. En los parásitos susceptibles, se cree que su mecanismo de acción se debe a la interrupción del sistema de transporte microtubular intrace-

lular, por fijación selectiva y daño a la tubulina, lo que impide la polimerización de esta última e inhibe la formación de microtúbulos. Los benzimidazoles en concentraciones más altas también interrumpen las vías metabólicas dentro de los helmintos e inhiben las enzimas metabólicas, incluyendo la malato deshidrogenasa y la fumarato reductasa.

Farmacocinética

El fenbendazol se absorbe sólo marginalmente después de la administración oral. En terneros y caballos que lo recibieron por esta vía, se midieron niveles máximos en sangre de 0,11 µg/ml y 0,07 µg/ml, respectivamente. El fenbendazol absorbido se metaboliza (y viceversa) a un compuesto activo, el oxfendazol (sulfóxido de) y sulfona. En los ovinos, los bovinos y los porcinos, el 44-50% de la dosis de fenbendazol se excreta sin cambios en las heces y menos del 1% en orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No está aprobado el uso de fenbendazol en caballos destinados a propósitos alimenticios.

Efectos adversos

En dosis individuales, el fenbendazol no suele causar ningún efecto adverso. Pueden manifestarse reacciones de hipersensibilidad secundarias a la liberación de antígenos por parte de los parásitos muertos, en particular cuando se usan dosis altas. Con poca frecuencia se pueden observar vómitos en los perros y gatos que reciben fenbendazol. Se ha documentado el desarrollo de pancitopenia en un perro.

Las monodosis (aun exageradas) no son efectivas en perros y gatos; el tratamiento debe durar 3 días.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso de fenbendazol se considera seguro en las perras preñadas y suele considerarse carente de riesgos durante la gestación en todas las especies. En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Sobredosificación/Toxicidad

Aparentemente, el fenbendazol es bien tolerado en dosis de hasta $100\,$ veces la recomendada. La $\mathrm{DL}_{50}\,$ en animales de laboratorio excede los $10\,$ g/kg cuando se administra por vía oral. Es poco probable que una sobredosis aguda conduzca al desarrollo de signos clínicos.

Interacciones medicamentosas

■ TENICIDAS BROMSALAN (dibromsalan, tribromsalan). No están disponibles en los EE.UU. El oxfendazol o el fenbendazol no deben ser dados en forma concurrente con bromsalan; se han documentado abortos en bovinos y muertes en ovinos después de usar estos compuestos juntos.

Posologías

CANINOS:

Para áscaris, anquilóstomos, parásitos látigos y tenias (sólo *Taenia* spp) susceptibles:

 a) 50 mg/kg oral durante 3 días consecutivos (Prospecto del producto; Panacur® - Hoechst) (Cornelius y Robertson, 1986). b) 55 mg/kg oral durante 3 días (5 días para *Taenia*) (Chiapella, 1988; Reinemeyer, 1985).

Para evitar la transmisión transplacentaria y transmamaria de *T. canis y A. caninum* somáticos:

a) 50 mg/kg oral 1 vez por día, desde el día 40 de gestación hasta el día 14 de lactancia (Kazacos, 2002).

Para Capillaria plica:

- a) 50 mg/kg 1 vez por día, durante 3 días; repetir una sola dosis de 50 mg/kg 3 semanas más tarde (Todd, Paul y DiPietro, 1985).
- b) 50 mg/kg oral por día, durante 3 a 10 días (Brown y Prestwood, 1986).

Para Capillaria aerophilia:

- a) 25-50 mg/kg cada 12 horas durante 10-14 días (Hawkins, Ettinger y Suter, 1989; Hawkins, 2000).
- b) 50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 10-14 días (Reinemeyer, 1995).

Para Filaroides hirthi:

- a) 50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 14 días. Los síntomas pueden empeorar durante el tratamiento, presumiblemente debido a una reacción producida al morir el parásito (Hawkins, Ettinger y Suter, 1989).
- b) 50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 10-14 días (Reinemeyer, 1995).

Para Paragonimus kellicotti:

- a) 25-50 mg/kg oral 2 veces por día, durante 10-14 días (Todd, Paul y DiPietro, 1985; Hawkins, 2000).
- b) 50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 10-14 días (Reinemeyer, 1995)
- c) 50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 3 días consecutivos; repetir en 2-3 semanas y nuevamente en 2 meses (DeNovo, 1988).

Para Crenosoma vulpis:

a) 50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 3 días (Reinemeyer, 1995; Hawkins, 2000).

Para Giardia:

- a) 50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 3 días (Barr y Bowman, 1994; Greene y Watson, 1998).
- b) 25 mg/kg oral cada 12 horas, durante 3-7 días (Lappin, 2000). Para *Eucoleus boehmi:*
- a) 50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 10-14 días; la mejoría puede ser sólo temporaria (Reinemeyer, 1995).

FELINOS (DOMÉSTICOS):

Para áscaris, anquilóstomos, estrongiloides y tenias (sólo *Taenia* spp) susceptibles:

a) 50 mg/kg oral durante 5 días (Dimski, 1989).

Para los parásitos pulmonares (Aelurostrongylus abstrusus):

- a) 25-50 mg/kg cada 12 horas, durante 10-14 días (Hawkins, Ettinger y Suter, 1989; Hawkins, 2000).
- b) 50 mg/kg, oral, durante 10 días (Pechman, 1989).
- c) 20 mg/kg oral 1 vez por día, durante 5 días; repetir en 5 días (Reinemeyer, 1995).

Para parásitos pulmonares (Capillaria aerophilia):

- a) 50 mg/kg oral durante 10 días (Pechman, 1989).
- b) 50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 10-14 días (Reinemeyer, 1995).

Para Capillaria feliscati:

- a) 25 mg/kg oral, 2 veces por día, durante 3-10 días (Brown y Prestwood, 1986).
- b) 25 mg/kg oral cada 12 horas, durante 10 días (Brown y Barsanti, 1989).

Para Paragonimun kellicotti:

- a) 25-50 mg/kg oral, 2 veces por día, durante 10-14 días (Hawkins, 2000).
- b) 50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 10-14 días (Reinemeyer, 1995).

Para Eurytrema procyonis (trematodo pancreático):

 a) 30 mg/kg oral por día, durante 6 días (Steiner y Williams, 2000).

Para Giardia:

- a) En gatitos jóvenes: 50 mg/kg oral (usando la suspensión) 1 vez por día, durante 3-5 días (Tams, 1999).
- 50 mg/kg oral cada 24 horas, durante 3-5 días (Vasilopulos, 2006).

■ FELINOS GRANDES (EXÓTICOS):

Para parásitos con uso aprobado:

a) 10 mg/kg oral 1 vez por día, durante 3 días consecutivos (Prospecto del producto; *Panacur® 22.25 Granules* - Intervet).

OSOS (URSIDAE):

Para parásitos con uso aprobado:

 a) 10 mg/kg oral 1 vez por día, durante 3 días consecutivos (Prospecto del producto; Panacur® 22.25 Granules - Intervet).

■ ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Para oxiuros en ratones, ratas, hámsteres, gerbos y conejos: 50 mg/kg oral 1 vez (Burke, 1999).
- Para Giardia en chinchillas: 25 mg/kg oral 1 vez por día, durante 3 días consecutivos (Hayes, 2000).
- c) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: 20-50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 5 días (la dosis más alta es para *Giardia*) (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Para eliminación/control de Haemonchus contortus, Ostertagia ostertagi, Trichostrongylus axei, Bunostomum phlebotomum, Nematodirus helvetianus, Cooperia spp, Trichostrongylus colubriformis, Oesophagostomum radiatum, y Dictyocaulus viviparus.

- a) 5 mg/kg oral (Paul, 1986).
- b) 7,5 mg/kg oral (Robertson, 1988b).
- c) 4 mg/kg oral; en condiciones de exposición continua a los parásitos, los animales pueden necesitar un nuevo tratamiento después de 4-6 semanas (Prospecto del producto; Panacur® Paste - Intervet).

Para Moniezia spp y para detener el progreso de las larvas de 4º estadio de Ostertagia ostertagi:

a) 10 mg/kg oral (Paul, 1986; Roberson, 1988b).

Para la giardiasis en terneros:

 a) 15 mg/kg oral durante 3 días consecutivos y luego trasladar los animales a un corral completamente limpio y desinfectado con amonio al 10% (Claerebout, 2006).

EQUINOS:

Para parásitos susceptibles:

 a) Para el control de grandes y pequeños estróngilos y oxiuros en caballos adultos: 5 mg/k oral.

Para potrillos y animales en destete (menos de 18 meses de edad) en los que los áscaris son un problema común: 10 mg/kg oral.

Para el control de las larvas de ciatostomas de 3^{er} estadio temprano enquistado, 3^{er} estadio tardío y 4° estadio, y de *Strongylus vulgaris* de 4° estadio: 10 mg/kg oral, durante 5 días consecutivos (Prospecto del producto; *Panacur*® *Paste* - Intervet).

Para el tratamiento de la larva migratoria de estróngilos:

 a) 50 mg/kg oral durante 3 días consecutivos, o 10 mg/kg durante 5 días consecutivos (Herd, 1987).

Para el estadio mucosal de los pequeños estróngilos:

a) 7,5-10 mg/kg oral 1 vez por día, durante 5 días; una sola dosis de 30 mg/kg es efectiva contra los estadios enquistados más antiguos (Lyons y Drudge, 2000).

■ PORCINOS:

Para los parásitos susceptibles:

- a) 5 mg/kg oral; 3 mg/kg en el alimento durante 3 días; 10 mg/kg para los áscaris (Roberson, 1988b).
- b) Para los parásitos látigo en los cerdos vietnamitas: 9 mg/kg oral durante días (Braun, 1995).

OVINOSY CAPRINOS:

Para parásitos susceptibes:

a) 5 mg/kg en el alimento, durante 3 días (Roberson, 1988b).

LLAMAS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 10-15 mg/kg oral (como pasta o suspensión) (Fowler, 1989).
- b) 5-10 mg/kg oral, durante 1-3 días. El fenbendazol y la ivermectina son los antihelmínticos más efectivos y seguros para su uso en llamas (Cheney y Allen, 1989).

AVES:

 a) Para áscaris: 10-50 mg/kg oral 1 vez; repetir en 10 días. No usar durante la muda (puede detener el crecimiento de las plumas) o mientras anidan.

Para trematodos o microfilarias: 10-50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 3 días.

Para *Capillaria*: 10-50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 5 días. No es efectivo contra parásitos de la molleja en pinzones (Clubb, 1986).

- b) Para nematodos y algunos trematodos: 10-50 mg/kg oral 1 vez por día, durante 3-5 días; 20-100 mg/kg oral 1 dosis; 125 mg/L en el agua de bebida durante 5 días (50 mg/L durante 5 días en pinzones); o 100 mg/kg de alimento durante 5 días. No es recomendable usarlo en la estación reproductiva durante la muda (Marshall, 1993).
- c) Rátidas: 15 mg/kg oral 1 vez por día durante 3 días. Tiene eficacia contra la tenia del avestruz (Houttuynia struthionus) (Jenson, 1998).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

 a) Para la mayoría de las especies: 50-100 mg/kg oral 1 vez; repetir en 2-3 semanas; muy efectivo contra Strongyloides (Gauvin, 1993).

Química/Sinónimos

El fenbendazol es un antihelmíntico derivado de los bendimidazoles que se presenta como un polvo cristalino blanco. Sólo es ligeramente soluble en agua.

También se conoce como: Hoe-881V, Panacur® y Safe-Guard®.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos con fenbendazol deben ser almacenados a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Fenbendazol (gránulos): 222 mg/g (22,2%) en paquetes de 5,12 g y 1 g, 2 g y 4 g y jarra con 450 mg; Panacur® Granules 22,2% (Intervet); (Rx) Safeguard® Canine Dewormer (Intervet), (productos de venta libre). Aprobado para su uso en perros, grandes felinos exóticos (leones, etc.) y osos (pardo, polar, etc.).

Fenbendazol (gránulos): 222 mg/g (22,2%); Panacur® Granules 22,2% (Intervet); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos no destinados a consumo.

Fenbendazol (suspensión): 100 mg/ml (10%); disponible en productos aprobados tanto en equinos como en bovinos; Panacur® Suspension (Intervet); (Rx). Aprobado para su uso en caballos (no destinados a consumo) y bovinos. Tiempo de retiro previo a faena = 8 días (bovinos). Safe-Guard® Suspension (Intervet); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos lecheros y para carne. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis aprobada) = 8 días.

Fenbendazol (pasta): 100 mg/g (10%); disponible en productos aprobados para uso en equinos y bovinos. Panacur® Paste (Intervet); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos (no destinados a consumo) y bovinos. Tiempo de retiro previo a faena = 8 días (bovinos). Safe-Guard® Paste (Intervet); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos (no destinados a consumo) y bovinos. Tiempo de retiro previo a faena a dosis aprobadas = 8 días; no hay tiempo de retiro previo a ordeñe.

Alimento medicado (con fenbendazol) tipo B:

Safe-Guard® EZ Scoop Swine Dewormer (Intervet); (producto de venta libre); fenbendazol al 1,8%. No se requiere tiempo de retiro previo a faena a la dosis recomendada.

Safe-Guard® 0,96% Scoop Dewormer (Intervet); (producto de venta libre); aprobado para su uso en bovinos. No se requiere tiempo de retiro previo al ordeñe; tiempo de retiro previo a la faena = 13 días.

Alimento medicado (con fenbendazol) tipo C

Safe-Guard® Free-choice Cattle Dewormer (Intervet); (producto de venta libre); fenbendazol al 0,5% (2,27 g/450 g). Aprobado para su uso en bovinos lecheros y para carne. No se requiere tiempo de retiro previo a ordeñe.

Safe-Guard® 35% Salt free-choice Cattle Dewormer (Intervet); (producto de venta libre); fenbendazol (1,9 g/450 g). Aprobado para su uso en bovinos lecheros y para carne. Tiempo de retiro previo a faena a la dosis recomendada = 13 días; no hay tiempo de retiro previo a ordeñe.

Pellets de fenbendazol:

Safe-Guard® 0,5% Cattle Top Dress (Intervet); (producto de venta libre); fenbendazol al 1,8%. Tiempo de retiro previo a faena a la dosis recomendada = 13 días; no hay tiempo de retiro previo a ordeñe.

Safe-Guard® 1,96% Scoop Dewormer Mini Pellets (Intervet) (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos lecheros y para carne. No se requiere tiempo de retiro previo a ordeñe a la dosis recomendada; tiempo de retiro previo a faena (a la dosis recomendada) = 13 días.

Fenbendazol Premix al 20% Tipo A (200 mg/g)

Safe-Guard® Premix (Intervet) (producto de venta libre). Aprobado para su uso en cerdos, pavos en crecimiento, bovinos lecheros y para carne, animales de zoológico y salvajes. Tiempo de retiro previo a faena en bovinos = 13 días; no se necesita tiempo de retiro preordeñe. En los porcinos, no se requiere tiempo de retiro antes de la faena a la dosis recomendada. Tiempo de retiro anterior a faena (caza) en animales salvajes = 14 días a la dosis recomendada.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

FENILBUTAZONA

Butazolidin®, "Bute"

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- ▶ AINE usado principalmente en equinos; hay pocas razones para su uso en caninos hoy en día.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, antecedentes o anormalidades hematológicas o de la médula ósea previas, úlceras gastrointestinales preexistentes, o en animales productores de alimento.
- Precaución: potrillos o caballos Pony, enfermedad renal preexistente, insuficiencia cardíaca congestiva o alergia a otras drogas.
- ▶ Efectos adversos: CABALLOS: erosiones y úlceras orales y gastrointestinales, hipoalbuminemia, diarrea, anorexia y efectos renales; PERROS: úlcera gastrointestinal, retención de sodio y agua, disminución del flujo sanguíneo renal, discrasias sanguíneas.
- No administrar por vía IM o SC: las invecciones intraarteriales pueden causar convulsiones.
- Interacciones medicamentosas/de laboratorio.

Usos/Indicaciones

Un fabricante enumera las siguientes indicaciones para la fenilbutazona: "Para el alivio de los cuadros inflamatorios asociados con el sistema musculoesquelético en perros y caballos."(Prospecto del producto; Butazolidin® - Coopers). Ha sido usada principalmente para el tratamiento de las claudicaciones en caballos y, en ocasiones, como analgésico/antiinflamatorio y antipirético en caninos, bovinos y porcinos.

Farmacología/Acciones

La fenilbutazona tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y leves uricosúricas. El mecanismo de acción propuesto es la inhibición de la ciclooxigenasa reduciendo, así, la síntesis de las prostaglandinas. Otras acciones farmacológicas incluyen disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular, reducción de la agregación plaquetaria y daño de la mucosa gástrica.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la fenilbutazona se absorbe tanto a nivel del estómago como del intestino delgado. La droga se distribuye por todo el cuerpo y los niveles más altos se alcanzan en hígado, corazón, pulmones, riñones y sangre. La fijación a proteínas plasmáticas en los caballos excede el 99%. Tanto la fenilbutazona como la oxifenbutazona atraviesan la placenta y se excretan en la leche.

La vida media sérica en el caballo varía entre 3,5 y 6 horas y, como con la aspirina, depende de la dosis. Sin embargo, la eficacia terapéutica puede durar por más de 24 horas, probablemente debido a la unión irreversible de la fenilbutazona con la ciclooxigenasa. En los caballos y otras especies, la fenilbutazona se metaboliza casi por completo, principalmente a oxifenbutazona (activo) y gamma-hidroxifenilbutazona. La oxifenbutazona ha sido detectada en orina hasta 48 horas después de una sola administración. La fenilbutazona se excreta con mayor rapidez en la orina alcalina que en la ácida.

Otras vidas medias séricas informadas para animales son: bovinos \approx 40-55 horas; perros \approx 2,5-6 horas; porcinos \approx 2-6 horas; conejos \approx 3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La fenilbutazona está contraindicada en los pacientes con antecedentes o anormalidades hematológicas o medulares preexistentes, úlceras gastrointestinales previas, y en animales destinados a consumo o vacas lecheras en lactancia. Se recomienda tener cuidado tanto en potrillos como en caballos de raza Pony, debido a la mayor incidencia de hipoproteinemia y úlceras gastrointestinales. Los potrillos con alta carga parasitaria o que están mal nutridos pueden ser más susceptibles a la presentación de efectos adversos.

La fenilbutazona puede causar una disminución del flujo sanguíneo renal y retención de sodio y agua, y debe ser usada con precaución en animales con enfermedad renal preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva.

Debido a que en los caballos la fenilbutazona puede enmascarar los signos clínicos de claudicación durante varios días después de haber realizado el tratamiento, los individuos inescrupulosos pueden usarla para ocultar una claudicación durante exámenes físicos. Los diferentes estados pueden tener diferentes estándares para el uso de la fenilbutazona en los hipódromos. La completa eliminación de esta droga en los caballos puede tomar 2 meses y puede ser detectada en la orina durante un lapso de al menos 7 días después de su administración. Está contraindicada en pacientes que han manifestado reacciones de hipersensibilidad previas y debe ser usada con mucha cautela en pacientes con antecedentes de alergia a otras drogas.

No administrar la preparación inyectable por vía IM o SC ya que es muy irritante (inflamación, hasta necrosis y esfacelamiento). Las inyecciones intracarotídeas pueden causar estímulo del SNC y convulsiones.

Efectos adversos

A pesar de que el empleo de fenilbutazona parece más seguro en caballos y perros que en las personas, pueden ocurrir graves reacciones adversas. Los efectos tóxicos que han sido documentados en caballos incluyen la formación de erosiones y úlceras orales y gastrointestinales, hipoalbuminemia, diarrea, anorexia y efectos renales (azotemia, necrosis papilar renal). A diferencia de las personas, no parece que la fenilbutazona, a la dosis usual, cause mucha retención de sodio y agua en los caballos, pero se ha informado la presentación de edema. Sin embargo, en los perros, la fenilbutazona puede causar retensión de sodio y agua y disminuye el flujo sanguíneo renal. Además, se han documentado discrasias sanguíneas y hepatotoxicidad inducidas por esta droga en caninos.

Los principales puntos a considerar respecto al uso de fenilbutazona en las personas incluyen sus efectos sobre la médula ósea (agranulocitosis, anemia aplásica), sus efectos renales y cardiovasculares (retención de líquido para la insuficiencia renal aguda) y sus efectos gastrointestinales (dispepsia hasta úlceras perforadas). Otros aspectos importantes que deben ser contemplados incluyen reacciones de hipersensibilidad y toxicidad neurológica, dermatológica y hepática.

La inyección IM o SC puede provocar inflamación, necrosis y esfacelamiento. Las inyecciones intracarotídeas pueden causar estimulación del SNC y convulsiones.

El tratamiento debe ser detenido ante el primer signo de toxicidad (por ej., anorexia, lesiones orales, depresión, reducción de las proteínas plasmáticas, aumento de la concentración sérica de creatinina o nitrógeno ureico, leucopenia o anemia). Se ha sugerido el uso de sucralfato o bloqueantes H₂ (cimetidina, ranitidina) para el tratamiento de los efectos gastrointestinales. El misoprostol, un análogo de la prostaglandina E, también puede ser útil en la reducción de los efectos gastrointestinales de la fenilbutazona.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aunque la fenilbutazona no ha mostrado tener efectos teratogénicos directos, estudios en roedores han demostrado reducción del tamaño de la camada, incremento de la mortalidad neonatal y aumento de mortinatos. Por lo tanto, la fenilbutazona debe ser usada durante la gestación sólo cuando los posibles beneficios del tratamiento superan a los riesgos asociados. En un sistema que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la fenilbutazona se clasifica dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento sobrepasan con claridad a los riesgos.)

La seguridad de la fenilbutazona durante la lactancia no ha sido determinada; emplear con cuidado.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En las personas, las manifestaciones de sobredosificación aguda con fenilbutazona incluyen rápida acidosis respiratoria o metabólica con hiperventilación compensatoria, convulsiones, coma y crisis hipotensiva aguda. En una sobredosis aguda, se pueden presentar signos clínicos de insuficiencia renal (oliguria, con proteinuria y hematuria), daño hepático (hepatomegalia e ictericia), depresión de la médula ósea y ulceración (y perforación) del tracto gastrointestinal. Otros síntomas documentados en las personas incluyen: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diaforesis, síntomas neurológicos y psiquiátricos, edema, hipertensión, depresión respiratoria y cianosis.

Hubo 47 exposiciones a la fenilbutazona informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De éstas, 45 casos fueron perros, 7 con signos clínicos. Los restantes 2 casos fueron 1 equino y 1 gato, en ninguno de los cuales se observaron signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron temblores, vómitos, anorexia, muerte y diarrea.

Se deben seguir los procedimientos estándares para casos de sobredosis (vaciamiento intestinal después de la ingestión oral, etc.). El tratamiento de sostén debe ser instituido en la medida que sea necesario y se puede administrar diazepam IV para ayudar a controlar las convulsiones. Supervisar cuidadosamente la fluidoterapia, ya que la fenilbutazona causa retención de líquidos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fenilbutazona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- FUROSEMIDA. La fenilbutazona puede antagonizar el aumento del flujo sanguíneo renal causado por la furosemida.
- DROGAS HEPATOTÓXICAS. La fenilbutazona administrada en forma concurrente con drogas hepatotóxicas puede aumentar las probabilidades de desarrollo de hepatotoxicidad.
- AINE. El uso concurrente con otros AINE puede aumentar la posibilidad de reacciones adversas; sin embargo, algunos veterinarios administran de manera rutinaria fenilbutazona con flunixina en los caballos. Un estudio no mostró acciones sinergísticas entre ambas drogas; sin embargo, cuando se usa fenilbutazona con ketoprofeno se "lleva todas las de perder".
- PENICILAMINA. Puede aumentar los riesgos de reacciones adversas hematológicas y/o renales.
- PENICILINA G. La fenilbutazona puede aumentar la vida media plasmática de la penicilina G.
- SULFONAMIDAS. La fenilbutazona podría desplazar a las sulfonamidas de las proteínas plasmáticas, aumentando el riesgo de efectos adversos.
- WARFARINA. La fenilbutazona podría desplazar a la warfarina de las proteínas plasmáticas y así aumentar el riesgo de sangrado.

Consideraciones de laboratorio

La fenilbutazona y la oxifenbutazona puede interferir con las pruebas de función tiroidea al competir con la tiroxina en los sitios de fijación proteica o por inhibición de la captación de yodo en la tiroides.

Posologías

CANINOS:

Nota: teniendo en cuenta las publicaciones sobre seguridad y aprobación de AINE, a criterio del autor (Plumb) hay pocas razones para usar este agente en la actualidad en perros.

- a) 14 mg/kg oral, 3 veces por día en un comienzo (máximo de 800 mg/kg/día, más allá del peso), ajustando luego la dosis más baja efectiva (Prospecto del producto; Butazolidin® -Coopers).
- b) Para analgesia: 1-5 mg/kg oral cada 8 horas (Taylor, 2003a).

BOVINOS:

Nota: la FDA ha emitido una orden de prohibición para el uso extrarrótulo de fenilbutazona en vacas lecheras cuya edad sea igual o superior a los 20 meses. Además, muchos creen que el empleo de este fármaco en cualquier animal productor de alimento debería estar prohibido.

- a) 4 mg/kg IV u oral, cada 24 horas (Koritz, 1986).
- b) 4-8 mg/kg oral o 2-5 mg/kg IV (Howard, 1986).
- c) 10-20 mg/kg oral; luego 2,5-5 mg/kg cada 24 horas, o 10 mg/kg cada 48 horas oral (Jenkins, 1987).

EQUINOS:

- a) 4,4-8,8 mg/kg cada 24 horas oral, o 3-6 mg/kg cada 12 horas IV (no exceder 8,8 mg/kg/día) (Jenkins, 1987).
- b) 1-2 g IV por cada 454 kg. La inyección debe aplicarse con lentitud y cuidado. Limitar la administración IV a no más de 5 días consecutivos de tratamiento. Seguir con la formulación oral si es necesario; o 2-4 g oral por cada 454 kg. No exceder 4 g/día. Usar el extremo superior de dosificación en un primer momento y luego ajustar la dosis a la más baja efectiva (Prospecto del producto; Butazolidin® -Coopers).

- c) Para el tratamiento adyuvante del cólico (para reducir los efectos endotóxicos): 2,2 mg/kg 2 veces por día (Moore,
- d) Para el tratamiento adyuvante de la laminitis: 4,4 mg/kg IV u oral 2 veces por día (Brumbaugh, López y col., 1999).

PORCINOS:

- a) 4 mg/kg IV u oral cada 24 horas (Koritz, 1986).
- b) 4-8 mg/kg oral o 2-5 mg/kg IV (Howard, 1986).

Controles

- Efectos analgésicos/antiinflamatorios/antipiréticos.
- Hemograma completo evaluado a intervalos regulares en caso de uso a largo plazo (en especial, en perros). El fabricante recomienda efectuar hemogramas semanales al inicio del tratamiento y cada 2 semanas si la terapia es crónica.
- Análisis de orina y/o parámetros de función renal (concentración sérica de creatinina y NUS) en caso de administración a largo plazo.
- Evaluación de las proteínas plasmáticas, en especial en Pony, potrillos y animales debilitados.

Información al cliente

- No administración el producto inyectable por las vías IM o SC.
- Aprobado para el uso en perros y caballos que no estén destinados a consumo.
- La FDA ha prohibido el uso extrarrótulo de fenilbutazona en vacas lecheras de 20 meses de edad o más.
- Aunque su empleo en bovinos para carne no está aprobado y debe ser desalentado, la fenilbutazona se usa en ellos. Una pauta general de tiempo de retiro previo a faena sería: 1 dosis = 30 días; 2 dosis = 35 días; y 3 dosis = 40 días. Contactar con la FARAD para más información.

Química/Sinónimos

La fenilbutazona es un derivado sintético de la pirazolona relacionado químicamente con la aminopirina y se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino, inodoro, con un pK, de 4,5. Es muy poco soluble en agua y 1 g se disolverá en 28 ml de alcohol. Es insípido al principio, pero posteriormente puede dejar un ligero sabor amargo.

La fenilbutazona también se conoce como butadieno, phenylbutazone, buta, o phenylbutazonum, y Phenylbute®.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos orales deben almacenarse en envases herméticos y resistentes a los niños, si es posible. El producto invectable debe conservarse en un lugar frío (8-13 °C; 46-56 °F) o refrigerado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Nota: la FDA prohibió el uso de la fenilbutazona para indicaciones no aprobadas en vacas lecheras de 20 meses o más.

Fenilbutazona (tabletas): 100 mg y 200 mg; hay muchas marcas comerciales y productos genéricos. Aprobado para su uso en perros; (Rx).

Fenilbutazona (tabletas): 1 g; hay muchas marcas comerciales y productos genéricos. Aprobado para su uso en caballos. No debe ser usado en animales destinados a consumo; (Rx).

Fenilbutazona (polvo oral): 1g en 10 g de polvo para ser mezclado

en el alimento. Phenylbute® Powder (Phoenix), (Rx). Aprobado para su uso en caballos.

Fenilbutazona (pasta oral en jeringas): contiene 6 o 12 g por jeringa. Hay muchas marcas comerciales y productos genéricos. Aprobado para su uso en caballos no destinados a consumo; (Rx).

Fenilbutazona (inyectable): 200 mg/ml en frascos con 100 ml. Hay muchas marcas comerciales y productos genéricos. Aprobado para su uso en caballos. No debe ser usado en equinos destinados a consumo; (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

FENILEFRINA, CLORHIDRATO DE

Neo-Synephrine®

AGONISTA ALFA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Alfa-adrenérgico de uso parenteral para el tratamiento de la hipotensión sin provocar una cardioestimulación general.
- ▶ Contraindicaciones: grave hipertensión, taquicardia ventricular o hipersensibilidad a la droga. Extrema cautela: gerontes, pacientes con hipertiroidismo, bradicardia, bloqueo cardíaco parcial u otras enfermedades cardíacas.
- No remplaza a una adecuada fluidoterapia expansora de volumen en pacientes con shock.
- Efectos adversos: bradicardia refleja, efectos sobre el SNC (excitación, inquietud, dolor de cabeza) y, rara vez, arritmias.
- ▶ Hay que controlar la presión sanguínea.
- Puede provocar importantes daños por extravasación.

Usos/Indicaciones

La fenilefrina ha sido utilizada para el tratamiento de la hipotensión y el shock (después de un adecuado remplazo de volumen), pero muchos veterinarios prefieren usar un agente que también posea propiedades cardioestimulantes. Se ha recomendado para tratar la hipotensión secundaria a las sobredosis con fármacos o las reacciones de hipotensión idiosincrática a drogas tales como fenotiacinas, bloqueantes adrenérgicos y ganglionares. Su uso para tratar la hipotensión resultante de la administración de barbitúricos u otros depresores del SNC es controvertido. La fenilefrina ha sido usada para aumentar la presión sanguínea y finalizar los accesos de taquicardia supraventricular paroxística, en particular cuando el paciente también evidencia hipotensión. También ha sido empleada para tratar la hipotensión y prolongar los efectos de la anestesia espinal.

La fenilefrina para uso oftálmico se emplea en algunos procedimientos diagnósticos, para reducir la formación de sinequias posteriores y para aliviar el dolor asociado con uveítis complicada. Ha sido aplicada por vía intranasal en un intento por reducir la congestión nasal.

Farmacología/Acciones

A dosis terapéutica, la fenilefrina tiene predominantemente efectos alfa-adrenérgicos postsinápticos. A la dosis usual, sus efectos beta son despreciables, pero éstos pueden ocurrir con altas dosis. Los efectos principales de la fenilefrina, cuando se administran por vía IV, incluyen vasoconstricción periférica con el resultante aumento de las presiones sanguíneas diastólica y sistólica, pequeñas disminuciones del volumen minuto cardíaco y un aumento del tiempo circulatorio. Puede ocurrir una bradicardia refleja (bloqueada por la atropina). La mayoría de los lechos vasculares (renal, esplácnico, pulmonar, cutáneo) se contraen, pero aumenta el flujo sanguíneo coronario. Sus efectos alfa pueden causar contracción del útero preñado y constricción de los vasos sanguíneos uterinos.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la fenilefrina se metaboliza rápidamente en el tracto gastrointestinal; por esta vía, no suelen alcanzarse efectos cardiovasculares. Posterior a la administración IV, los efectos vasopresores comienzan casi de inmediato y persisten durante un lapso de hasta 20 minutos. El inicio de la acción vasopresora después de la administración IM suele producirse en 10-15 minutos y perdura durante, aproximadamente, 1 hora. Se desconoce si la fenilefrina se excreta por leche. Es metabolizada por el hígado y sus efectos también finalizan por la captación de los tejidos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La fenilefrina está contraindicada en los pacientes con hipertensión grave, taquicardia ventricular o en aquellos que evidencian hipersensibilidad a la droga. Se debe usar con gran cuidado en pacientes gerontes y en aquellos con hipertiroidismo, bradicardia, bloqueo cardíaco parcial u otras cardiopatías. La fenilefrina no sustituye a una adecuada fluidoterapia de remplazo de volumen en los pacientes en shock.

Efectos adversos

A las dosis usuales se puede observar bradicardia refleja, efectos sobre el SNC (excitación, inquietud, dolor de cabeza) y, rara vez, arritmias. Se debe controlar la presión sanguínea para evitar la hipertensión.

Las lesiones por extravasación por el uso de fenilefrina pueden ser muy serias (necrosis y esfacelamiento en los tejidos adyacentes). Los sitios de aplicación IV deben ser vigilados a intervalos regulares. Si ocurre extravasación, la zona (área isquémica) debe ser infiltrada con 10-15 ml de solución salina normal. Hay que usar una jeringa con aguja fina para infiltrar el sitio con muchas invecciones.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si este agente se excreta en la leche materna; tener cuidado cuando se administra a pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis con fenilefrina puede causar hipertensión, convulsiones, vómitos, parestesia, extrasístoles ventriculares y hemorragia cerebral.

Hubo 36 exposiciones a fenilefrina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca. org) durante el período 2005-2006. Todos los casos fueron perros, 12 de los cuales mostraron signos clínicos. Los hallazgos comunes (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron vómitos, micción inapropiada, hipertensión, cianosis e hipersalivación.

La hipertensión, si es grave, puede ser tratada por medio de la administración de fentolamina (un alfa-bloqueante). Si las arritmias cardíacas requieren tratamiento, usar un beta-bloqueante (como el propranolol).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fenilefrina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BLOQUEANTES ALFA-ADRENÉRGICOS (fentolamina, fenotiacinas, fenoxibenzamina). Puede ser necesario administrar las dosis más altas de fenilefrina para lograr un efecto vasopresor si estos agentes han sido usados previamente.
- ANESTÉSICOS GENERALES (halogenados). La fenilefrina puede inducir arritmias cardíacas cuando se usa junto con halotano.
- ATROPINA (y otros anticolinérgicos). Bloquea la bradicardia refleja causada por la fenilefrina.
- BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS. Los efectos cardioestimulantes de la fenilefrina pueden ser bloqueados.
- DIGOXINA. Su uso junto con la fenilefrina puede causar un aumento de la sensibilización del miocardio.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (por ej., amitraz y, posiblemente, selegilina). Los inhibidores de la monoamino oxidasa no deben ser usados junto con la fenilefrina debido a los pronunciados efectos vasopresores.
- OXITOCINA. Cuando se usa de manera concurrente con agentes oxitócicos, los efectos vasopresores pueden ser pronunciados.
- AGENTES SIMPATICOMIMÉTICOS (epinefrina). Es posible la presentación de taquicardia y arritmias importantes.

Posologías

E CANINOS:

- a) Como infusión a ritmo constante: 1-3 µg/kg/minuto en solución de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% en agua (Dhupa y Shaffron, 1995).
- b) Como infusión a velocidad constante: 0,5-3 µg/kg/minuto (Ko, 2007).
- c) Como vasopresor en estadios catastróficos de shock hipovolémico: 1-3 μg/kg/minuto (Rudloff, 2002).

FELINOS:

- a) Como infusión a ritmo constante: 1-3 μg/kg/minuto en solución de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% en agua (Dhupa y Shaffron, 1995).
- b) Como infusión a velocidad constante: 0,5-3 µg/kg/minuto (Ko, 2007).
- c) Como vasopresor en estadios catastróficos de shock hipovolémico: 1-3 µg/kg/minuto (Rudloff, 2002).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)
 - a) 5 mg/kg IV (Enos y Keiser, 1985).

Controles

- Frecuencia y ritmo cardíacos.
- Presión sanguínea y gases en sangre, si es posible.

Información al cliente

■ La fenilefrina por vía parenteral debe ser usada sólo por profesionales en un ambiente en el que sea posible efectuar los controles adecuados.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de fenilefrina, una amina simpaticomimética alfaadrenérgica se presenta como cristales blancos o casi blancos de sabor amargo e inodoros, con un punto de fusión de 145-146 °C. Es libremente soluble en agua y alcohol. El pH del producto inyectable disponible en el comercio es 3-6,5.

La fenilefrina también se conoce como: phenylephrine, phenylephrinum o m-sinefrina, AH-chew D®, Little Colds Decongestant for Infants & Children®, Lusonal®, Nasop®, Neo-Synephrine®, Sudogest PE® y Sudafed PE®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable debe ser almacenado protegido de la luz. No usar soluciones si tienen una coloración marrón o contienen precipitados. La oxidación de la droga puede ocurrir sin que se presente un cambio de color. Para protegerla contra la oxidación, el aire de las ampollas del producto comercial es remplazado por nitrógeno y el agregado de un sulfito.

La fenilefrina es compatible con todas las soluciones usadas con frecuencia por vía IV y con las siguientes drogas: succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de dobutamina, clorhidrato de lidocaína, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio. Si bien es incompatible con álcalis, es estable con las soluciones de bicarbonato de sodio. La fenilefrina es incompatible con sales férricas, agentes oxidantes y metales.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Hay productos en combinación para uso oral comercializados como jarabe para la tos para uso veterinario que contienen fenilefrina, pirilamina (antihistamínico), guaifenesin, citrato sódico y, algunas veces, cloruro de amonio.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA VETERINARIA:

Fenilefrina, clorhidrato de (tabletas): 10 mg (regular, masticable y de desintegración oral); AH-chew D® (WE Pharm); Sudafed PE® (Pfizer); Sudogest PE® (Major); Nasop® (Hawthorn); (productos de venta libre y Rx).

Fenilefrina, clorhidrato de (suspensión/líquido/gotas, para uso oral): 2,5 mg/ml, 7,5 mg/5 ml y 2 mg (como clorhidrato de fenilefrina)/ml; en 15 ml, 20 ml, 30 ml o 118 ml; AH-chew D® (WE Pharm); Little Colds Decongestant for Infants & Children® (Vetco); Lusonal® (WraSer); (productos de venta libre y Rx).

Fenilefrina, clorhidrato de (en tiras): 10 mg; Sudafed® PE Quickdissolve (Pfizer Consumer Healthcare); (producto de venta libre). Fenilefrina, clorhidrato de (inyectable) al 1% (10 mg/ml) en frascos con 1 ml y 5 ml y ampollas Uni-Nest con 1 ml; Neo-Synephrine® (Sanofi Winthrop); genérico; (Rx).

La fenilefrina también está disponible en formulaciones oftálmicas e intranasales, y en combinación con antihistamínicos, analgésicos, descongestivos, etc., para la administración oral en personas.

FENILPROPANOLAMINA, CLORHIDRATO DE

PPA

SIMPATICOMIMÉTICO

Consideraciones al recetar

- Simpaticomimético usado principalmente para la hipotonía del esfínter uretral.
- Precaución: glaucoma, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, diabetes mellitus, desórdenes cardiovasculares o hipertensión.
- Efectos adversos: inquietud, irritabilidad, hipertensión y anorexia.

Usos/Indicaciones

La fenilpropanolamina se usa, principalmente, para el tratamiento de la hipotonía del esfínter uretral y la resultante incontinencia en perros y gatos. Ha sido empleada también en un intento por tratar la congestión nasal en los pequeños animales.

Farmacología/Acciones

Si bien el mecanismo de acción exacto de la fenilpropanolamina no está determinado, se cree que estimula indirectamente a los receptores alfa y beta-adrenérgicos por medio de la liberación de norepinefrina. El uso prolongado o la excesiva frecuencia de dosificación pueden provocar la depleción de la norepinefrina de sus sitios de almacenamiento, pudiendo ocurrir taquifilaxis (disminución de la respuesta). Sin embargo, la taquifilaxis no ha sido documentada en perros y gatos cuando se la usa para la hipotonía del esfinter uretral.

Los efectos farmacológicos de la fenilpropanolamina incluyen aumento de la vasoconstricción, la frecuencia cardíaca, el flujo de sangre coronario y la presión sanguínea, leve estimulación del SNC y disminución de la congestión nasal y el apetito. La fenilpropanolamina también puede aumentar el tono del esfínter uretral y producir así el cierre del cuello vesical; sus principales indicaciones en veterinaria se deben a estos efectos.

Farmacocinética

No se encontró información sobre la farmacocinética de este agente en especies veterinarias. En las personas, la fenilporopanolamina se absorbe fácilmente después de la administración oral, el inicio de su acción (descongestión nasal) se produce en 15-30 minutos y su efecto dura unas 3 horas (cápsulas y tabletas regulares).

La fenilpropanolamina se distribuye en varios tejidos y líquidos, incluyendo el SNC. Se desconoce si atraviesa la placenta o ingresa en la leche. La droga es parcialmente metabolizada a metabolitos activos, pero el 80-90% se excreta sin cambios en la orina, dentro de las 24 horas de haber sido administrada. La vida media sérica es de, aproximadamente, 3-4 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La fenilpropanolamina debe ser usada con cuidado en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, diabetes mellitus, desórdenes cardiovasculares o hipertensión.

Efectos adversos

Los efectos colaterales más probables incluyen inquietud, irritabilidad, retención urinaria, taquicardia e hipertensión. La anorexia

puede ser un problema en algunos animales. De manera excepcional, se ha informado la presentación de "accidente cerebrovascular" en perros que recibieron una dosis terapéutica de fenilpropanolamina.

Seguridad en reproducción y lactancia

La fenilpropanolamina puede reducir la implantación del huevo; sin embargo, la experiencia clínica no controlada no ha demostrado efectos desfavorables durante la gestación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosis pueden consistir en una exacerbación de los efectos adversos antes mencionados o, si la sobredosis es muy grande, se pueden observar graves efectos cardiovasculares (hipertensión a hipotensión de rebote, bradicardia a taquicardia y colapso cardiovascular) o sobre el SNC (desde estimulación hasta coma).

Hubo 255 exposiciones a la fenilpropanolamina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 250 fueron perros de los cuales 59 mostraron signos clínicos. Los restantes 5 casos fueron gatos que no manifestaron signos clínicos. Los hallazgos comunes en caninos (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron: hipertensión, piloerección, vómitos, bradicardia y midriasis.

Se ha registrado el caso de un perro en el que se observaron taquicardia ventricular y regiones de necrosis miocárdica después de haber ingerido 48 mg/kg de fenilpropanolamina (Crandell y Ware, 2005). Tales anormalidades estuvieron resueltas en 6 meses.

Cuando la sobredosis es reciente se indican el vaciamiento del estómago (usando las precauciones usuales) y la administración de carbón activado y un catártico. Realizar el tratamiento de sostén de los signos clínicos que van apareciendo. No usar propranolol para el tratamiento de la hipertensión en pacientes bradicárdicos y no emplear atropina para tratar la bradicardia. La hipertensión puede ser manejada con fenotiacínicos (por ej., acepromacina, a una dosis muy baja de 0,02 mg/kg IV o IM); si la fenotiacina no normaliza la presión sanguínea, considerar el uso de nitroprusiato en infusión IV a velocidad constante. Contactar con un centro de control de intoxicación animal para recibir más pautas al respecto.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fenilpropanolamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- HALOTANO. Hay un mayor riesgo de desarrollo de arritmias si se administra fenilpropanolamina en pacientes que están recibiendo ciclopropano o un anestésico inhalatorio halogenado. Si se presentan estas arritmias, se puede administrar propranolol.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (por ej., amitraz y, posiblemente, selegilina). La fenilpropanolamina no debe ser administrada dentro del período de 2 semanas en las que el paciente haya recibido inhibidores de la monoamino oxidasa.
- AINE. El uso concomitante de un AINE (incluyendo aspirina) con fenilpropanolamina aumenta la posibilidad de que se manifieste hipertensión.
- RESERPINA. Aumenta la posibilidad de hipertensión si se usa en forma concomitante con fenilpropanolamina.
- OTROS SIMPATICOMIMÉTICOS. No se debe utilizar fenilpropanolamina junto con otro simpaticomimético (por ej., efedrina), ya que puede producirse un aumento de la toxicidad.

■ ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc.). El uso concomitante puede aumentar las posibilidades de hipertensión.

Posologías

CANINOS:

Para la hipotonía del esfínter uretral:

- a) 12,5-50 mg oral cada 8 horas (Labato, 1988; Polzin y Osborne, 1985; Bartges, 2003a).
- b) Usando las cápsulas de 75 mg con liberación gradual: en perros que pesan <18 kg: ½ cápsula oral por día; perros de 18-45 kg: 1 cápsula oral por día; en aquellos perros de >45 kg: 1,5 cápsulas oral por día (Información en el prospecto; *Cystolamine*® VPL).
- c) 1-1,5 mg/kg oral 2-3 veces por día controla el 74-92% de los perros con incontinencia por falla primaria del mecanismo esfinteriano. La mitad de los perros que no responden a la fenilpropanolamina regular lo harán a la de liberación sostenida. El control de la incontinencia se reduce con el correr del tiempo en algunos perros (Chew, 2007).
- d) 5-50 mg por perro oral cada 8 horas, o 1,5 mg/kg oral cada 8-12 horas (Vernau, 2006).

Para la eyaculación retrógrada:

 a) Se puede probar con 3-4 mg/kg oral 2 veces por día (Fontbonne, 2007).

FELINOS:

Para la hipotonía del esfínter uretral:

- a) 12,5 mg oral cada 8 horas (Labato, 1988; Polzin y Osborne, 1985).
- b) 1,5 mg/kg oral cada 8 horas (Bartges, 2003a).
- c) 1,1-2,2 mg/kg oral 2-3 veces por día (Lane, 2003).

Controles

- Efectividad clínica.
- Efectos adversos (véase sección al respecto).
- Presión sanguínea.

Información al cliente

- Para que esta droga sea efectiva, debe ser administrada siguiendo las instrucciones del veterinario; el efecto se anula si se omite alguna dosis. Pueden transcurrir varias semanas hasta que se observa el beneficio completo de la droga.
- Contactar con el veterinario si el animal muestra cambios de conducta (inquietud, irritabilidad) o si la incontinencia persiste o aumenta.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de fenilpropanolamina es una amina simpaticomimética que se presenta como un polvo cristalino blanco con un olor ligeramente aromático, con un rango de fusión de 191-194 °C y un p K_a de 9,4. Un gramo es soluble en aproximadamente 1,1 ml de agua o 7 ml de alcohol.

La fenilpropanolamina también puede ser conocida como (+/-) norefedrina, dl-norefedrina o PPA, *Cystolamine*®, *Proin*®, *Propalin*®, *Uricon*® y *Uriflex-PT*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos con fenilpropanolamina deben almacenarse a temperatura ambiente, en envases resistentes al paso de la luz y herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Fenilpropanolamina (tabletas masticables): 25 mg, 50 mg y 75 mg; Proin® (PRN Pharmacal), Propalin® (Vetoquinol), Uriflex-PT® (Buttler), Uricon® (Neogen); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

Fenilpropanolamina (cápsulas de liberación gradual): 75 mg; Cystolamin® (VPL); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

Fenilpropanolamina (solución oral): 25 mg/ml en frascos de 60 ml. *Proin*® *Drops* (PRN Pharmacal); (Rx); 50 mg/ml en frascos de 30 ml y 100 ml; (Rx). Aprobado para su uso en perros.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

En los EE.UU., la fenilpropanolamina se clasifica como una droga de lista I (sustancias que pueden ser usadas como precursores para la elaboración de metanfetaminas) y en algunos estados puede ser una sustancia controlada o tener restricciones para su venta. Se debe estar alerta respecto a las personas que desean comprar este medicamento.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nota: debido a los posibles efectos adversos en las personas, la fenilpropanolamina ha sido retirada del mercado para uso humano en los EE.UU.

FENITOÍNA SÓDICA

Dilantin®

ANTICONVULSVANTE, ANTIDISRÍTMICO

Consideraciones al recetar

- Rara vez utilizada (en los EE.UU.) para el control de las convulsiones en los pequeños animales; las formulaciones de liberación sostenida pueden ser útiles (no disponibles en los EE.UU.).
- Podría ser eficaz para el tratamiento de las disritmias ventriculares en caballos, o para las arritmias inducidas por digoxina en perros o equinos; puede ser útil en gatos con miocimia u neuromiotonía.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad; el uso IV está contraindicado en caso de bloqueo cardíaco de 2° y 3er grado, bloqueo sinoatrial, síndrome de Adams-Stokes o bradicardia sinusal.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: anorexia y vómitos, ataxia, sedación, hiperplasia gingival, hepatotoxicidad. GATOS: ataxia, sedación, anorexia, síndrome de la atrofia dérmica, trombocitopenia.
- ▶ Puede ser teratogénica; hay muchas interacciones medicamentosas posibles.

Usos/Indicaciones

Debido a su indeseable perfil farmacocinético en perros y gatos, el uso de la fenitoína como anticonvulsivante a largo plazo para la epilepsia ha disminuido con el correr de los años y sólo unos pocos la emplean hoy en día para este propósito. Sin embargo, sigue siendo de interés debido a su eficacia en las personas y a la posibilidad de comercializar productos de liberación sostenida

para perros. Hasta ese momento, los prerrequisitos para un tratamiento exitoso en caninos incluyen: un cliente motivado que se comprometa a administrar múltiples dosis por día y dispuesto a asumir la carga financiera de una terapia que implica altas dosis de fenitoína y habituales controles terapéuticos.

Aunque no se usa con frecuencia, la fenitoína ha sido empleada como un agente antiarrítmico oral o IV, en perros y gatos. Ha sido descrita como la droga de elección para las arritmias ventriculares inducidas por la digoxina en caninos. En un caso reciente, un gato con miocimia y neuromiotonía fue tratado con fenitoína (Galano, Olby y col., 2005).

La fenitoína ha sido estudiada como un tratamiento para las disritmias ventriculares en caballos y en informes preliminares se demostró su eficacia (Wijnberg y Ververs, 2004).

Se ha sugerido el empleo de la fenitoína como terapia adyuvante para la hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo, pero en apariencia produce poco beneficio clínico.

Farmacología/Acciones

Se piensa que las acciones anticonvulsivantes de la fenitoína son causadas por la promoción del eflujo de sodio desde las neuronas, lo que inhibe la diseminación de la actividad convulsivante en la corteza motora. Se cree que la excesiva estimulación o los cambios ambientales pueden alterar el gradiente de sodio, disminuyendo el umbral para la diseminación de las convulsiones. La hidantoína tiende a estabilizar este umbral y limita la propagación de las convulsiones desde el foco epileptogénico.

Los efectos electrofisiológicos cardíacos de la fenitoína son similares (no idénticos) a los de la lidocaína (Grupo 1B). Deprime ligeramente la fase 0 y puede acortar el potencial de acción. Su principal uso como agente terapéutico cardíaco es para el tratamiento de las arritmias ventriculares inducidas por los digitálicos.

La fenitoína puede inhibir la secreción de insulina y vasopresina (HAD).

Farmacocinética

Después de la administración oral, la fenitoína se absorbe casi por completo en las personas, pero en los perros la biodisponibilidad puede ser sólo del 40%. La fenitoína se distribuye bien por todo el cuerpo y alrededor del 78% se une a las proteínas plasmáticas en el perro (vs 95% en la persona). La fijación a las proteínas puede estar reducida en los pacientes urémicos. La fenitoína puede excretarse en pequeñas cantidades en la leche y atraviesa con facilidad la placenta.

La droga se metaboliza en el hígado; gran parte de la dosis dada se conjuga a una forma de glucurónido y luego se excreta a través de los riñones. La fenitoína induce a las enzimas microsomales hepáticas, lo que puede aumentar su propio metabolismo y el de otras drogas. La vida media sérica (eliminación) difiere de manera notable en las distintas especies. Es de 2-8 horas en los perros, 8 horas en los caballos, 15-24 horas en las personas y 42-108 horas en los gatos. Debido a la pronunciada inducción de las enzimas hepáticas en los perros, el metabolismo de la fenitoína aumenta y su vida media se acorta, luego de 7-9 días de comenzado el tratamiento. Los cachorros poseen volúmenes de distribución más pequeños y una vida media de eliminación más corta (1,6 horas) que los perros adultos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Algunos datos sugieren que puede producirse hepatotoxicidad aditiva si la fenitoína se utiliza junto con primidona o fenobarbital. Se deben evaluar los posibles riesgos vs los beneficios antes de agregar fenitoína al tratamiento realizado con alguna de estas drogas en los perros.

La fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a ésta u otras hidantoínas. El uso IV de la droga está contraindicado en los pacientes con bloqueo cardíaco de 2º y 3er grado, bloqueo sinoatrial, síndrome de Adams-Stokes o bradicardia sinusal.

Efectos adversos

Los efectos adversos en los perros asociados con altos niveles séricos incluyen anorexia y vómitos, ataxia y sedación. Es necesario controlar la función hepática en los pacientes bajo tratamiento a largo plazo, ya que se ha documentado el desarrollo de hepatotoxicidad (elevación de la actividad sérica de la ALT, disminución de la albúmina sérica, hipertrofia y necrosis hepatocelular, lipidosis hepática y hematopoyesis extramedular). En perros tratados de manera crónica con fenitoína se ha descrito la presentación de hiperplasia gingival. La absorción oral puede aumentar y el malestar gastrointestinal disminuye si el medicamento se administra con alimento.

Los gatos exhiben ataxia, sedación y anorexia secundarias a la acumulación y los altos niveles séricos de fenitoína. También pueden desarrollar trombocitopenia y un síndrome de atrofia dérmica secundario a esta droga.

Las altas concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden provocar excitación y decúbito en los caballos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la fenitoína se clasifica dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a los riesgos.)

La fenitoína se excreta en leche materna. Debido a los posibles efectos adversos importantes en las crías lactantes, considerar si se aceptan los riesgos, se suspende la lactancia o se interrumpe la administración de la droga.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosis en bajos niveles pueden incluir sedación, anorexia y ataxia, mientras que en niveles más altos pueden presentarse coma, hipotensión y depresión respiratoria. El tratamiento de la sobredosis en perros depende de la gravedad de los signos clínicos observados, ya que la droga se elimina con rapidez en caninos. Las intoxicaciones graves se manejan con tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

- CLORANFENICOL. Se ha registrado el caso de un perro en el que el cloranfenicol aumentó la vida media sérica de la fenitoína de 3 a 15 horas.
 - Nota: las siguientes interacciones se han tomado de la bibliografía médica humana; debido a las significativas diferencias farmacocinéticas en perros y gatos, su importancia en veterinaria será variable. Esta lista incluye sólo agentes de empleo habitual en medicina de pequeños animales; en la bibliografía médica humana hay muchos más fármacos implicados.
- LITIO. La toxicidad del litio puede estar aumentada.

- MEPERIDINA. La fenitoína puede disminuir las propiedades analgésicas de la meperidina, pero aumenta sus efectos tóxicos.
- FENOBARBITAL/PRIMIDONA. Los efectos farmacológicos de la primidona pueden estar alterados. Algunos datos sugieren que se puede producir hepatotoxicidad aditiva si la fenitoína se usa con primidona o fenobarbital. Evaluar los posibles riesgos vs los beneficios antes de agregar fenitoína a un paciente que está recibiendo estas drogas.

Los siguientes fármacos pueden aumentar los efectos de la fenitoína:

- **ALOPURINOL**
- **CLORANFENICOL**
- CLORFENIRAMINA
- CIMETIDINA
- **DIAZEPAM**
- ETANOL
- ISONIAZIDA
- FENILBUTAZONA
- **SALICILATOS**
- SULFONAMIDAS
- **TRIMETOPRIMA**
- **■** ÁCIDO VALPROICO

Las siguientes drogas pueden disminuir la actividad farmacológica de la fenitoína:

- ANTIÁCIDOS
- **M** ANTINEOPLÁSICOS
- **■** BARBITÚRICOS
- CALCIO (EN LA DIETA Y COMO GLUCONATO)
- DIAZÓXIDO
- ALIMENTACIÓN ENTERAL
- ÁCIDO FÓLICO
- **■** NITROFURANTOÍNA
- PIRIDOXINA
- **TEOFILINA**

La fenitoína puede disminuir la actividad farmacológica de las siguientes drogas:

- **■** CORTICOSTEROIDES
- DISOPIRAMIDA
- **DOPAMINA**
- **■** DOXICICLINA
- **ESTRÓGENOS**
- FUROSEMIDA
- **QUINIDINA**

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de las convulsiones:

- a) 15-40 mg/kg oral 3 veces por día (Morgan, 1988).
- b) 20-35 mg/kg 3 veces por día (Bunch, 1986).
- c) En un comienzo, 8,8-17,6 mg/kg oral en dosis dividida; luego aumentar o disminuir en forma gradual la dosis para mantener el control. Pueden transcurrir varios días hasta lograr el control de las convulsiones (Prospecto del producto; *Dilantin*® Veterinary - Parke-Davis).

(Nota de Plumb): debido a la vida media extremadamente corta de la fenitoína en los perros, es poco probable que este esquema de dosificación ("c") logre niveles séricos terapéu-

ticos de 10-20 µg/ml, los cuales se piensa son necesarios para un control adecuado de las convulsiones.

Para el tratamiento de las arritmias ventriculares:

- a) Hasta 10 mg/kg IV con incrementos de 2-4 mg/kg, o 20-35 mg/kg oral, 3 veces por día (Moses, 1988).
- b) 10 mg/kg infusión IV lenta; 30-50 mg/kg oral cada 8 horas (Ware, 2003).

Para el tratamiento (o profilaxis) de la intoxicación con digitálicos:

 a) 50 mg/kg oral cada 8 horas; el uso a largo plazo puede aumentar la FA sérica y el tamaño de la célula hepática (Kittleson, 2006c).

Para el tratamiento de la hipoglucemia secundaria a un tumor:

a) 6 mg/kg oral, 2-3 veces por día (Morgan, 1988).

FELINOS:

Notas: debido a que el gato puede acumular con facilidad esta droga y desarrollar signos clínicos de toxicidad, el uso de la fenitoína es muy controvertido en esta especie. Se requiere realizar un control adecuado.

- a) Para el tratamiento de las arritmias ventriculares: 2-3 mg/kg oral cada 24 horas (Wilcke, 1985).
- b) Para el tratamiento de las convulsiones: 2-3 mg/kg por día oral; 20 mg/kg por semana (Bunch, 1986).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)
 - a) Para el tratamiento de las convulsiones: 2,83-16,43 mg/kg oral cada 8 horas, para obtener niveles séricos de 5-10 µg/ml. Se sugiere controlar los niveles séricos para ajustar la dosis (Kowalyzyk y Beech, 1983).
 - Para las arritmias inducidas por digoxina: 10-22 mg/kg oral cada 12 horas. Los efectos adversos son fasciculaciones musculares y sedación (Mogg, 1999).
 - c) Para el tratamiento de las disritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares persistentes o taquicardia ventricular) cuando los tratamientos convencionales han fallado: 20 mg/kg oral cada 12 horas durante las primeras 3-4 dosis, seguido por una dosis de mantenimiento de 10-15 mg/kg oral cada 12 horas. Se sugiere controlar los niveles plasmáticos (Wijnberg y Ververs, 2004).

Controles

- Nivel de las convulsiones; sedación/ataxia.
- Peso corporal (anorexia).
- Enzimas hepáticas (si es un tratamiento a largo plazo) y albúmina sérica.
- Niveles de la droga en suero, si hay signos de toxicidad o convulsiones no controladas.

Información al cliente

- Notificar al veterinario si el paciente presenta anorexia, letargia o ataxia, o si las convulsiones no están siendo adecuadamente controladas.
- El mantenimiento de una dosificación regular es obligatorio para el éxito del tratamiento.

Química/Sinónimos

La fenitoína sódica, un derivado de la hidantoína, se presenta como un polvo higroscópico blanco, libremente soluble en agua y en propilenglicol tibio, y soluble en alcohol.

Debido a que la fenitoína sódica experimenta una lenta hidrólisis parcial en soluciones acuosas a fenitoína (base), con la resultante turbiedad de la solución, la formulación para inyección disponible en el comercio contiene propilenglicol al 40% y alcohol al 10%. El pH de la solución inyectable es aproximadamente 12.

La fenitoína sódica se usa en cápsulas (de liberación rápida y extendida) y en preparaciones inyectables. La fenitoína (base) se emplea en tabletas y suspensiones orales. Cada 100 mg de fenitoína sódica contiene 92 mg del producto base.

La fenitoína también se conoce como: difenilhidantoína, DPH, phenantoinum o phenytoinum, *Dilantin*® o *Phenytek*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar las cápsulas a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C) y protegidas de la luz y la humedad. El producto inyectable con fenitoína sódica debe ser mantenido a temperatura ambiente y protegido del congelamiento. Si la inyección es congelada o refrigerada se puede formar un precipitado que debe ser resolubilizado entibiándolo. La presencia de una coloración levemente amarillenta no afecta la potencia ni la eficacia, pero no se deben usar las soluciones precipitadas. Las soluciones inyectables con un pH por debajo de 11,5 precipitarán. No se han detectado problemas con la adsorción a plásticos.

La fenitoína sódica inyectable es **incompatible** con la mayoría de las soluciones IV y drogas. Ha sido mezclada con éxito con bicarbonato de sodio y clorhidrato de verapamilo.

Debido a que algunas veces se desea realizar una infusión de fenitoína sódica, se han efectuado varios estudios para saber si tal procedimiento es seguro. Las conclusiones y las recomendaciones generales de estos estudios son: 1) usar solución salina normal o lactada de Ringer; 2) lograr una concentración de fenitoína de 1 mg/ml; 3) comenzar la infusión de inmediato y completarla en un lapso relativamente corto; 4) usar un filtro de 0,22 µm en la guía de administración IV; y 5) observar la mezcla cuidadosamente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fenitoína sódica (cápsulas de liberación sostenida): 30 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg; *Dilantil Kapseals*® (Parke-Davis); *Phenytek*® (Bertek); genérico; (Rx)

Fenitoína (suspensión oral): 25 mg/ml en 240 ml; *Dilantin-125*® (Parke-Davis); genérico (Alpharma); (Rx).

Fenitoína sódica (cápsulas de liberación rápida): 100 mg (92 mg de fenitoína); genérico; (Rx).

Fenitoína (tabletas): 50 mg (masticable); Dilantin® Infa-Tabs (Parke-Davis); (Rx).

Fenitoína sódica (inyectable): 50 mg/ml (46 mg/ml de fenitoína) en ampollas de 2 ml y 5 ml, y frascos y ampolleros de 2 ml; genérico (Elkins-Sinn); (Rx).

FENOBARBITAL SÓDICO FENOBARBITAL

BARBITÚRICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Barbitúrico usado principalmente como anticonvulsivante; también se emplea como sedante.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida; grave enfermedad hepática, nefritis o grave depresión respiratoria (dosis elevada).
- ▶ Precaución: hipovolemia, anemia, función hipoadrenal marginal o enfermedad cardíaca o respiratoria; usar con cautela en gatos (sensibles a la depresión respiratoria).
- ▶ Efectos adversos en PERROS: ansiedad/agitación o letargia (cuando se inicia el tratamiento); es posible una profunda depresión (aun con bajas dosis). Sedación, ataxia, polidipsia, poliuria y polifagia son efectos que pueden evidenciarse con niveles séricos moderados a altos. Pueden aumentar los niveles de las enzimas hepáticas pero la hepatotoxicidad general es relativamente infrecuente. Rara vez se observan anemia, trombocitopenia o neutropenia.
- Efectos adversos en GATOS: ataxia, letargia, polifagia/ganancia de peso y polidipsia/poliuria. Rara vez se manifiestan reacciones inmunomediadas e hipoplasia de la médula ósea.
- Cuando se administra por vía IV, hacerlo LENTA-MENTE; no darlo SC ni perivascularmente (muy irritante).
- ▶ Interacciones medicamentosas/de laboratorio.
- ▶ Sustancia controlada (C-IV).

Usos/Indicaciones

Aunque algunos creen que las sales de bromuro son ahora la primera elección para el tratamiento de la epilepsia en caninos (en especial en perros jóvenes y en aquellos con enfermedad hepática), muchos aún eligen al fenobarbital debido a su perfil farmacocinético favorable, su relativa seguridad, su eficacia, su bajo costo y por la posibilidad de tratar la epilepsia a dosis subhipnóticas. El fenobarbital es ampliamente considerado como la droga de primera elección para el tratamiento de la epilepsia en gatos. También se usa, en ocasiones, como sedante oral en ambas especies. Debido a su inicio de acción algo más lento, se emplea principalmente para el tratamiento del estado epiléptico en perros, gatos y caballos para prevenir la recurrencia de las convulsiones, después de haberlas detenido con una benzodiacepina o un barbitúrico de acción ultracorta. El fenobarbital puede ser útil además para el control de la vocalización excesiva en felinos mientras están siendo transportados en automóviles.

En bovinos, se ha sugerido el uso del fenobarbital, por sus propiedades estimulantes sobre las enzimas microsomales, para acelerar la destoxificación en casos de intoxicación con insecticidas organoclorados (hidrocarbonos clorados). Además, el fenobarbital ha sido utilizado para el tratamiento y la prevención de la hiperbilirrubinemia neonatal en infantes humanos. Se desconoce si la hiperbilirrubinemia puede ser tratada con efectividad en los pacientes veterinarios utilizando fenobarbital.

Farmacología/Acciones

Si bien los barbitúricos se consideran, en general, depresores del SNC, pueden alterar todos los niveles del SNC, provocando desde una excitación paradójica hasta el coma y la muerte. A pesar de que se desconoce el mecanismo exacto por el cual los barbitúricos causan efectos sobre el SNC, estas drogas han mostrado inhibir la liberación de acetilcolina, norepinefrina y glutamato. También tienen efecto sobre los receptores GABA y el pentobarbital ha mostrado ser GABAérgico. En altas dosis anestésicas, los barbitúricos inhiben la recaptación de calcio en las terminaciones nerviosas.

El grado de depresión producido depende de la dosis, la vía de administración, la farmacocinética de la droga y la especie tratada. Además, los efectos pueden ser alterados por la edad y la condición física del paciente y el uso concurrente de otras drogas. Los barbitúricos deprimen la corteza sensitiva, reducen la actividad motora, y producen sedación a bajas dosis. En las personas, se ha demostrado que los barbitúricos disminuyen la fase de movimientos oculares rápidos (REM) del sueño. Los barbitúricos no tienen una actividad analgésica intrínseca verdadera.

En la mayoría de los animales, los barbitúricos causan una depresión respiratoria dependiente de la dosis pero, en algunas especies, pueden causar una ligera estimulación. A la dosis sedante/hipnótica, la depresión respiratoria es similar a la que ocurre durante el sueño fisiológico normal. A una dosis mayor, el centro respiratorio bulbar es sometido a una progresiva depresión con la resultante disminución de la frecuencia, la profundidad y el volumen. El paro respiratorio puede suceder a una dosis 4 veces más baja que aquella que podría causar un paro cardíaco. Estas drogas deben ser usadas con mucho cuidado en gatos; estos animales tienen una particular sensibilidad a los efectos depresores respiratorios de los barbitúricos.

Los barbitúricos reducen el tono y la motilidad de la musculatura intestinal, probablemente de manera secundaria a su acción depresora central. La administración de estos fármacos disminuye la sensibilidad de la placa motora terminal a la acetilcolina, provocando de esta forma una ligera relajación del músculo esquelético. Debido a que la musculatura no se relaja por completo, puede ser necesaria la administración de otros relajantes musculares para la realización de procedimientos quirúrgicos.

Estos fármacos no ejercen un efecto directo sobre el riñón pero pueden producir un grave deterioro de la función renal secundario a sus efectos hipotensivos en situaciones de sobredosis. La función hepática no resulta afectada en forma directa cuando se emplean a corto plazo, pero está bien documentada la inducción de las enzimas microsomales hepáticas con el uso prolongado de barbitúricos (en especial del fenobarbital). Aunque reducen el consumo de oxígeno en todos los tejidos, no se registran cambios en la tasa metabólica cuando se dan a dosis sedantes. La tasa metabólica basal puede estar reducida con la resultante disminución de la temperatura corporal cuando los barbitúricos se administran a dosis anestésicas.

Farmacocinética

La farmacocinética del fenobarbital ha sido estudiada en extenso en las personas y en forma más limitada en perros, gatos y caballos. El fenobarbital se absorbe con lentitud a través del tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad es de 70-90% en las personas y de aproximadamente 90% en los perros, y la absorción es casi completa en los caballos adultos. Los niveles máximos se alcanzan en 4-8 horas posadministración oral en perros y en 8-12 horas en las personas.

El fenobarbital se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, pero debido a su baja liposolubilidad no se distribuye tan rápido como otros barbitúricos en el SNC. La cantidad de fenobarbital unido a las proteínas plasmáticas es del 40-50%. Los volúmenes de distribución que han sido informados son, aproximadamente: caballo ≈ 0,8 L/kg, potrillos ≈ 0,86 L/kg, y perros ≈ 0,75 L/kg.

La droga se metaboliza en el hígado principalmente por oxidación hidroxilada a p-hidroxifenobarbital; también se forman conjugados con sulfato y glucurónido. La vida media de eliminación informada en las personas varía de 2 a 6 días; en los perros este valor es 12-125 horas, con un promedio de 2 días. Debido a su capacidad de inducir las enzimas hepáticas para metabolizarse a sí mismo (y a otras drogas), la vida media de eliminación del fenobarbital puede disminuir con el tiempo junto con una reducción concomitante en los niveles séricos. Algunos perros pueden tener vidas medias inferiores a 24 horas y pueden requerir un esquema de dosificación de 3 veces por día para lograr un control máximo. En los gatos, se ha documentado una vida media de eliminación de 34-43 horas. En los caballos la vida media de eliminación es considerablemente más corta y los valores informados son de aproximadamente 13 horas en potrillos y 18 horas en adultos. El fenobarbital induce a las enzimas microsomales hepáticas y se puede esperar que la vida media de eliminación disminuya con el tiempo. Aproximadamente el 25% de una dosis se excreta sin cambios a través de los riñones. Si se alcaliniza la orina y/o aumenta sustancialmente el flujo urinario, se elevará la tasa de excreción. Los pacientes anúricos u oligúricos pueden acumular droga no metabolizada; puede ser necesario realizar ajustes de la dosis.

Los cambios en la dieta, el peso y la composición corporal pueden alterar la farmacocinética del fenobarbital en los perros y se requiere ajustar la dosis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Usar con cuidado en los pacientes hipovolémicos, anémicos, con función adrenal marginal, o con evidencia de enfermedad cardíaca o respiratoria. Las grandes dosis están contraindicadas en pacientes con nefritis o grave disfunción respiratoria. Los barbitúricos están contraindicados en pacientes con grave enfermedad hepática o en quienes han demostrado hipersensibilidad previa a la droga.

Cuando se administra por vía IV, hacerlo lentamente (a no más de 60 mg/minuto); la administración IV demasiado rápida puede causar depresión respiratoria. Las preparaciones inyectables disponibles en el comercio (excluyendo el polvo estéril) no deben ser administradas por vía SC ni perivascular, ya que pueden producir una significativa irritación tisular y posible necrosis. Las aplicaciones de calor húmedo y la infiltración local con una solución de clorhidrato de procaína al 0,5% se recomiendan para el manejo de estas reacciones.

Efectos adversos

Los perros pueden exhibir un aumento de signos clínicos de ansiedad/agitación o letargo cuando se inicia el tratamiento. Estos efectos tienen, en general, una naturaleza transitoria. En ocasiones, los perros exhiben una depresión marcada con rangos posológicos (y niveles plasmáticos) inferiores. También se observan polidipsia, poliuria y polifagia bastante a menudo con niveles séricos moderados a altos y pueden conducir a un falso diagnóstico de enfermedad de Cushing; por lo general, estos signos se controlan limitando la ingesta tanto de alimento como de agua. La sedación y/o la ataxia suelen ser puntos de interés significativos ya que los niveles séricos alcanzan el extremo más alto del rango terapéutico. Rara vez pueden presentarse anemia, trombocitopenia o neutropenia, las cuales son reversibles si se detectan en forma temprana. El aumento de las enzimas hepáticas en los perros que reciben fenobarbital ha sido bien descrito y no necesariamente es indicativo de disfunción hepática, pero si la actividad sérica de la ALT o la FA es mayor a 4-5 veces el límite superior normal, o si se observa cualquier elevación de la AST y la GGT, puede ser preocupante. En general, la administración de fenobarbital debe ser suspendida si se presenta un aumento de la bilirrubina sérica o los ácidos biliares totales séricos, o se detecta hipoalbuminemia. La insuficiencia hepática franca es poco común y, por lo general, se asocia con niveles séricos más altos (>30-40 µg/ml).

Rara vez el fenobarbital puede causar en los perros una dermatitis necrolítica superficial asociada con cambios hepatocelulares (grave colapso del parénquima con hepatocitos cargados de glucógeno y moderada fibrosis demarcada por nódulos de parénquima hepático normal) diferentes de los observados con la hepatotoxicidad que puede inducir.

Los gatos pueden manifestar ataxia, sedación persistente y letargia, polifagia/ganancia de peso y poliuria/polidipsia. Rara vez se pueden observar reacciones inmunomediadas e hipoplasia de la médula ósea (trombocitopenia, neutropenia). Los felinos, a diferencia de los perros, aparentemente no experimentan un aumento de las enzimas hepáticas. Dosis muy altas (10-40 mg/kg/día) han causado coagulopatías en los gatos.

Aunque hay mucha menos información acerca de su uso en caballos (y en potrillos, en particular) sería de esperar que los efectos adversos sean un reflejo de los observados en otras especies.

Seguridad en reproducción y lactancia

El fenobarbital ha sido asociado, con poca frecuencia, con defectos congénitos y problemas de sangrado en recién nacidos, pero puede ser más seguro que otros anticonvulsivantes. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría *D* para su uso durante el embarazo. (*Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos*.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), el fenobarbital fue clasificado dentro del grupo *B.* (Su uso es seguro si se emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos; o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Usar con mucho cuidado cuando se administra a una madre en lactancia, ya que pequeñas cantidades son excretadas en la leche materna. Se ha descrito el adormecimiento de las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hubo 346 exposiciones al fenobarbital informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca. org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 304 fueron perros, de los cuales 54 mostraron signos clínicos, mientras que los 42 casos restantes fueron gatos, de los cuales 10 mostraron signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros (en orden decre-

ciente de frecuencia) incluyeron ataxia, sedación, letargia, coma y decúbito. Los hallazgos comunes en gatos (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron vómitos, ataxia, midriasis, sedación, ceguera y depresión del SNC.

El tratamiento de la sobredosis de fenobarbital consiste en la eliminación del producto ingerido desde el intestino, si es apropiado, y en proporcionar soporte cardiovascular y respiratorio. La administración de carbón activado otorga un considerable beneficio, pues favorece la depuración del fenobarbital, aun cuando la droga haya sido administrada por vía parenteral. El carbón activado actúa como un "sumidero" para la droga provocando su difusión desde la vasculatura hacia la luz intestinal. La diuresis alcalina forzada también puede dar muchos beneficios al aumentar la eliminación del fenobarbital en los pacientes con función renal normal. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis pueden ser de ayuda en intoxicaciones graves o en pacientes anúricos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fenobarbital, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ACETAMINOFENO. Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad, en particular cuando se usan dosis grandes o dosificaciones a largo plazo de barbitúricos.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (por ej., amitraz y, posiblemente, selegilina). Pueden prolongar los efectos del fenobarbital.
- FENITOÍNA. Los barbitúricos pueden afectar el metabolismo de la fenitoína y ésta puede alterar los niveles de los barbitúricos; puede estar indicado el control de los niveles en sangre.
- RIFAMPINA. Puede inducir enzimas, lo que aumenta el metabolismo de los barbitúricos.

Las siguientes drogas pueden aumentar los efectos del fenobarbital:

- ANTIHISTAMÍNICOS
- CLORANFENICOL
- OPIÁCEOS
- **FENOTIACÍNICOS**
- ÁCIDO VALPROICO

El fenobarbital (en particular después del tratamiento crónico) puede disminuir los efectos de los siguientes fármacos o clases de drogas al disminuir sus concentraciones séricas:

- ANTICOAGULANTES ORALES (WARFARINA)
- **BETA-BLOQUEANTES**
- CLORANFENICOL
- CLONAZEPAM
- **■** CORTICOSTEROIDES
- CICLOSPORINA
- DOXORRUBICINA
- DOXICICLINA (puede persistir durante semanas después de suspender la administración de los barbitúricos).
- **ESTRÓGENOS**
- **■** GRISEOFULVINA
- **■** METADONA
- METRONIDAZOL
- **QUINIDINA**
- **PAROXETINA**
- FENOTIACÍNICOS

- **PROGESTÁGENOS**
- **TEOFILINA**
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS
- **VERAPAMILO**

Consideraciones de laboratorio

- Los barbitúricos pueden aumentar la retención de bromosulfoftaleína y mostrar falsas elevaciones en los resultados. Se recomienda que los barbitúricos no sean administrados dentro de las 24 horas antes de la realización de la prueba de bromosulfoftaleína o, si esto no es posible (por ej., por el control de las convulsiones), interpretar los resultados teniendo esto en cuenta.
- El fenobarbital puede alterar las pruebas tiroideas. Se han documentado T4 total y libre disminuidas, T3 normal y TSH normal o aumentada. Se ha sugerido esperar al menos 4 semanas después de suspender la administración de fenobarbital para realizar pruebas tiroideas.
- En algunos perros, el fenobarbital puede causar un resultado falso positivo de la prueba de supresión con dexametasona a dosis baja, al aumentar la depuración de la dexametasona. Parecería que el fenobarbital no afecta la prueba de estimulación de la ACTH ni el equilibrio hormonal del eje adrenal.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la epilepsia idiopática:

- a) Dosis inicial oral: 2,5 mg/kg oral 2 veces por día; para alcanzar los niveles en estado estable más rápidamente se puede dar una dosis de ataque IV de 20 mg/kg. Ajustar la dosis basándose en los niveles terapéuticos, eficacia y efectos adversos (Podell, 2000).
- b) Realizar hemograma completo, perfil bioquímico sérico y estudio urológico. Dosis inicial: 2 (1-2,5) mg/kg cada 12 horas. Aumentar la dosis en un 50-100% en cachorros debido a su mayor tasa metabólica; ajustar la dosis basándose en los niveles séricos (Quesnel, 2000).
- c) En un comienzo, 2-4 mg/kg oral dividido en 2-3 tomas diarias por día. Si esta dosis es inefectiva, se puede aumentar en forma escalonada hasta un máximo de 18-20 mg/kg/día (dividido en 2-3 tomas diarias). La suspensión súbita de la droga puede provocar convulsiones (LeCouteur, 1999).
- d) Dosis de ataque de 16-20 mg/kg IV 1 vez; dosis de mantenimiento de 2-5 mg/kg oral cada 12 horas (Knipe, 2006a).
- e) Comenzar con 3,5 mg/kg oral 2 veces por día. Controlar a las 2-4 semanas y 3 meses después para detectar inducción. Si la respuesta es insuficiente, elevar la dosis lo suficiente en incrementos de 3-5 µg/ml para aumentar los niveles, y volver a controlar 2-4 semanas después de cada incremento. Supervisar a intervalos de 3-12 meses, una vez alcanzando el estado estable. A medida que las concentraciones se acercan a 30 µg/ml, comenzar con las pruebas de control de la función hepática (ácidos biliares, albúmina, NUS, colesterol). Cuando las concentraciones alcanzan 35 µg/ml, considerar el agregado de una droga adicional. Evitar cualquier otra droga metabolizada por el hígado. Contemplar el uso de hepatoprotectores si la disfunción hepática es probable (Axlund, 2004b).

Para el tratamiento del estado epiléptico:

a) Si las convulsiones persisten después de la administración de diazepam (si reaparecen 2 o más convulsiones o continúa la actividad motora evidente), administrar fenobarbital en bolo de 2-5 mg/kg (se puede repetir a intervalos de 20 minutos, hasta 2 veces). Agregar fenobarbital a la infusión con diazepam a razón de 2-10 mg/kg/hora. Si las convulsiones son sostenidas o recurren con mucha frecuencia, considerar la inducción de un coma farmacológico con pentobarbital (Ouesnel, 2000).

Para sedación:

- a) 2,2-6,6 mg/kg oral 2 veces por día (Walton, 1986).
- b) Tratamiento del síndrome de intestino irritable: 2,2 mg/kg oral 2 veces por día (Morgan, 1988).
- c) Para el tratamiento adyuvante de las conductas compulsivas: 2-20 mg/kg cada 12-24 horas (Line, 2000).

FELINOS:

Tratamiento de la epilepsia idiopática:

- a) Realizar hemograma completo, perfil bioquímico sérico y estudio urológico. Dosis inicial: 2 (1-2,5) mg/kg cada 12 horas. En los gatitos puede ser necesario aumentar la dosis un 50-100% debido a su mayor tasa metabólica; ajustar la dosis en función de los niveles séricos (Quesnel, 2000).
- b) Para el estado epiléptico: si las convulsiones persisten después de la administración del diazepam (si se presentan 2 o más convulsiones o continúa la actividad motora evidente) dar fenobarbital en bolo a razón de 2-5 mg/kg (puede repetirse a intervalos de 20 minutos, hasta 2 veces). Agregar fenobarbital a la infusión con diazepam a razón de 2-10 mg/kg/hora. Si las convulsiones son sostenidas o recurren con mucha frecuencia, considerar la inducción de un coma farmacológico con pentobarbital.

Para el mantenimiento oral: 1-2 mg/kg oral cada 12 horas; ajustar las dosis en función de los niveles séricos (Shell, 2000).

- c) Dosis de ataque de 16-20 mg/kg IV 1 vez; dosis de mantenimiento de 1-5 mg/kg oral cada 12 horas (Knipe, 2006a).
- d) Dosis inicial: 1-2 mg/kg (por lo general, 3,25-15 mg/gato) oral cada 12 horas. Medir los niveles séricos 2-3 semanas después de haber comenzado el tratamiento y luego de cada cambio de dosis. En el gato, los niveles terapéuticos son, probablemente, 50-100 µmol/L (más bajas que en los perros). Si el control de las convulsiones es bueno, pero los niveles son subterapéuticos, no será necesario aumentar la dosis. Medir los niveles de fenobarbital y realizar hemograma completo y bioquímica sérica cada 6 meses (Cochrane,

Sedación: para el control de la excesiva vocalización felina en situaciones de "distres" (por ej., ser transportado en un automóvil):

a) 2-3 mg/kg oral, según sea necesario (Overall, 2000).

HURONES:

- a) 1-2 mg/kg oral 2-3 veces por día (Williams, 2000).
- b) Dosis de ataque: 16-20 mg/kg IV 1 vez; dosis de mantenimiento: 1-2 mg/kg oral cada 8-12 horas (Knipe, 2006a).

BOVINOS:

Para la inducción enzimática en la toxicidad por organofosforados:

a) 5 g oral durante 3-4 semanas, descansar 3-4 semanas, y luego repetir el tratamiento durante 3-4 semanas (Smith, 1986).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS)

- a) Dosis de ataque: 12 mg/kg IV dada en 20 minutos; luego, 6,65 mg/kg IV en 20 minutos cada 12 horas (Duran y col., 1987).
- b) Caballos adultos: dosis de ataque: 16-20 mg/kg IV 1 vez; dosis de mantenimiento: 1-5 mg/kg oral, 2 veces por día. Potrillos: dosis de ataque: 16-20 mg/kg IV 1 vez; dosis de mantenimiento: 100-500 mg (dosis total) oral, 2 veces por día (Knipe, 2006a).
- c) Para las convulsiones en potrillos: 20 mg/kg diluidos con solución salina normal a un volumen de 30-35 ml e infundidos en un lapso de 25-30 minutos IV; luego, 9 mg/kg diluidos e infundidos como ya fue descrito, cada 8 horas. Se recomienda controlar los niveles séricos, si es posible (Spehar y col., 1984).

Controles

- Efecto anticonvulsivante (o sedante).
- Efectos adversos (relacionados con el SNC, poliuria/polidipsia, ganancia de peso).
- Determinar los niveles séricos de fenobarbital si hay falta de eficacia o se observan reacciones adversas. Algunos recomiendan que todos los perros deben ser sometidos a un control de los niveles séricos de fenobarbital 1 vez al año, y en el caso de los gatos, cada 6 meses. Aunque hay cierto desacuerdo entre los veterinarios, se piensa que los niveles séricos terapéuticos en los perros (15-45 μg/ml o 65-194 μmol/L) son similares a los de las personas. Los niveles terapéuticos en los gatos pueden estar más cercanos a 12-30 μg/ml (50-129 μmol/L). Los animales que están recibiendo bromuro y fenobarbital pueden requerir niveles séricos más bajos para el control de las convulsiones. Si el fenobarbital no fue dado en dosis de ataque, esperar al menos 5-6 vidas medias (aproximadamente 12-14 días en los perros y 9-10 días en los gatos) antes de medir las concentraciones séricas; el momento de muestreo no parece ser importante.
- Si se usa a largo plazo, controlar de manera rutinaria hemograma completo, enzimas hepáticas (especialmente ALT y AST) y bilirrubina, al menos cada 6 meses.

Información al cliente

- Para lograr un tratamiento exitoso de la epilepsia se requiere que el propietario cumpla las indicaciones prescritas. Incitar al cliente para que administre las dosis en el mismo momento de cada día.
- Mantener el medicamento fuera del alcance de los niños y guardarlo en un recipiente a prueba de éstos.
- Hay que contactar al veterinario si el animal desarrolla reacciones adversas significativas (incluyendo signos clínicos de anemia y/o enfermedad hepática) o si el control de las convulsiones es inaceptable.

Ouímica/Sinónimos

El fenobarbital, un barbitúrico, se presenta como pequeños cristales blancos brillantes e inodoros o como un polvo cristalino blanco, con un punto de fusión de 174-178 °C y un p K_a de 7,41. Un gramo es soluble en aproximadamente 1000 ml de agua o 10 ml de alcohol. Comparado con otros barbitúricos, su liposolubilidad es baja.

El fenobarbital sódico se presenta con cristales escamosos, gránulos cristalinos o en polvo; es blanco e inodoro, con sabor amargo. Es muy soluble en agua, soluble en alcohol y libremente soluble en propilenglicol. El producto inyectable tiene un pH de 8,5-10,5.

Las unidades SI (µmol/L) se multiplican por 0,232 para convertir los niveles de fenobarbital a unidades convencionales (µg/ml).

El fenobarbital también se conoce como phenemalum, phenobarbitalum, phenobarbitone, ácido feniletilbarbitúrico o feniletilmalonilurea, *Luminal Sodium*® y *Solfoton*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de fenobarbital deben guardarse en envases herméticos, resistentes al paso de la luz, a temperatura ambiente (15-30 °C); protegerlas de la humedad. El fenobarbital en elixir debe ser almacenado en envases herméticos a 20 °C.

El fenobarbital sódico inyectable debe conservarse a temperatura ambiente (15-30 °C).

Las soluciones acuosas de fenobarbital no son muy estables. A menudo, se utiliza propilenglicol en los productos inyectables para ayudar a estabilizar la solución. Las soluciones con fenobarbital sódico no deben ser agregadas a soluciones ácidas ni usadas si contienen precipitados o muestran un cambio de coloración evidente.

Las siguientes soluciones y drogas son físicamente compatibles con fenobarbital sódico: soluciones con dextrosa para uso IV, solución de Ringer, solución lactada de Ringer, solución salina para uso IV, combinaciones de dextrosa y solución salina, combinaciones de dextrosa y solución de Ringer, combinaciones de dextrosa y solución lactada de Ringer, sulfato de amikacina, aminofilina, sulfato de atropina (estable durante al menos 15 minutos, pero no 24 horas), cloruro y gluconato de calcio, cefapirina sódica, dimenhidrinato, sulfato de polimixina B, bicarbonato de sodio, tiopental sódico y clorhidrato de verapamilo.

Las siguientes drogas son físicamente incompatibles con fenobarbital sódico: clorhidrato de benzquinamida, cefalotina sódica, clorhidrato de clorpromacina, fosfato de codeína, sulfato de efedrina, citrato de fentanilo, glicopirrolato, clorhidrato de hidralacina, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de hidroxicina, insulina (regular), clorhidrato de meperidina, sulfato de morfina, clorhidrato de nalbufina, bitartrato de norepinefrina, clorhidrato de oxitetraciclina, lactato de pentazocina, clorhidrato de procaína, edisilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina y sulfato de estreptomicina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con un farmacéutico para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fenobarbital (tabletas): 15 mg, 16 mg (tabletas y cápsulas), 30 mg, 60 mg, 90 mg y 100 mg; *Solfoton*® (ECR Pharm); genérico; (Rx; C-IV).

Fenobarbital (elixir): 15 mg/5 ml en pintas y UD de 5 ml, 10 ml y 20 ml; 20 mg/5 ml en pintas, galones y UD de 5 ml y 7,5 ml; genérico; (Rx; C-IV).

Fenobarbial sódico (inyectable): 30 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml y 130 mg/ml en *Tubex*, *Carpujects* y frascos con 1 ml; *Luminal Sodium*® (Hospira); genérico; (Rx; C-IV).

FENOXIBENZAMINA, CLORHIDRATO DE

Dibenzyline®

BLOQUEANTE ALFA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Bloqueante alfa-adrenérgico utilizado en los pequeños animales para la arreflexia del detrusor y el feocromocitoma (hipertensión); en los caballos se emplea para la laminitis y la diarrea.
- ▶ Contraindicaciones: cuando la hipotensión puede ser perjudicial; posiblemente en glaucoma o diabetes mellitus; caballos con signos de cólico. Precaución: insuficiencia cardíaca congestiva u otras enfermedades cardíacas, daño renal o arterioesclerosis cerebral/coronaria.
- ▶ Efectos adversos: hipotensión, hipertensión (por rebote), miosis, aumento de la presión intraocular, taquicardia, inhibición de la eyaculación, congestión nasal, debilidad/mareo y efectos gastrointestinales (por ej., náuseas, vómitos). En los caballos puede ocurrir constipación.
- Puede ser necesario obtener el compuesto en farmacias magistrales.
- Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La fenoxibenzamina se usa en los pequeños animales (perros y gatos) principalmente para reducir el tono del esfínter uretral interno, en los casos en los que se presenta hipertonía del mismo. También puede ser empleada para el tratamiento de la hipertensión asociada con un feocromocitoma previo a la cirugía, o como terapia adyuvante en casos de endotoxicosis.

En los caballos, la fenoxibenzamina ha sido utilizada para prevenir o tratar la laminitis en sus estadios iniciales y para el tratamiento de la diarrea secretora.

Farmacología/Acciones

La respuesta alfa-adrenérgica a la epinefrina o la norepinefrina circulante es bloqueada en forma no competitiva por la fenoxibenzamina. El efecto de ésta ha sido descrito como una "simpatectomía química". No hay efectos sobre los receptores beta-adrenérgicos ni sobre el sistema nervioso parasimpático.

La fenoxibenzamina causa un aumento del flujo sanguíneo cutáneo, pero se han observado pocos efectos sobre el flujo sanguíneo esquelético o cerebral. La fenoxibenzamina también puede bloquear la dilatación pupilar, la retracción palpebral y la contracción de la membrana nictitante. En las personas, disminuye las presiones sanguíneas en estación y supina.

Farmacocinética

No se ha encontrado información sobre la farmacocinética de este agente en las especies veterinarias. En las personas, la fenoxibenzamina tiene una absorción variable a través del tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad del 20-30%. El inicio de la acción de la droga es lento (toma varias horas) y aumenta una vez transcurridos varios días, después de una dosificación regular. Los

efectos persisten 3-4 días luego de suspender la administración de la droga.

La fenoxibenzamina es muy liposoluble y puede acumularse en la grasa corporal. Se desconoce si atraviesa la placenta o se excreta por leche. Su vida media sérica es de, aproximadamente, 24 horas en las personas. Se metaboliza (por desalquilación) y se elimina tanto por orina como por bilis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La fenoxibenzamina está contraindicada en caballos con signos clínicos de cólico, y en los pacientes en los que la hipotensión sería perjudicial (por ej., shock, a menos que la fluidoterapia de remplazo haya sido adecuada). Un autor (Labato, 1988) considera el glaucoma y la diabetes mellitus como contraindicaciones para el uso de esta droga en los perros.

La fenoxibenzamina debe ser usada con cautela en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con otras cardiopatías, ya que puede inducir taquicardia. Debe emplearse con cuidado en los pacientes con daño renal o con arterioesclerosis cerebral/coronaria.

Efectos adversos

Los efectos adversos asociados con los bloqueantes alfa-adrenérgicos incluyen: hipotensión, hipertensión, miosis, aumento de la presión intraocular, taquicardia, retención de sodio, inhibición de la eyaculación y congestión nasal. Además, pueden causar debilidad/mareos y efectos gastrointestinales (por ej., náuseas y vómitos). En los caballos puede ocurrir constipación.

Seguridad en reproducción y lactancia

La fenoxibenzamina causa anormalidades en el cierre del conducto arterioso en los cobayos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si la droga se excreta por leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis de la fenoxibenzamina puede producir signos de hipotensión postural (mareo, síncope), taquicardia, vómitos, letargia o shock.

El tratamiento debe consistir en el vaciamiento del intestino, si la ingestión fue reciente y tal procedimiento no resulta contraindicado. La hipotensión puede ser tratada con fluidoterapia de sostén. La epinefrina está contraindicada (véase Interacciones medicamentosas) y la mayoría de las drogas vasopresoras son inefectivas para revertir los efectos del bloqueo alfa. Sin embargo, la administración IV de norepinefrina (levarterenol) puede ser beneficiosa si los signos clínicos son graves.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fenoxibenzamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- EPINEFRINA. Si se usa junto con drogas que tienen efectos alfa y beta-adrenérgicos puede ocurrir un aumento de la hipotensión, la vasodilatación y la taquicardia.
- FENILEFRINA. La fenoxibenzamina antagonizará los efectos alfa-drenérgicos de los agentes simpaticomiméticos.
- RESERPINA. La fenoxibenzamina puede antagonizar los efectos hipotérmicos de la reserpina.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la obstrucción uretral funcional por disminución del tono uretral con mediación simpática:

- a) 0,25 mg/kg oral cada 12-24 horas o 2,5-20 mg (dosis total) oral cada 12-24 horas (Lane, 2000).
- b) 0,25 mg/kg oral cada 12 horas (Lulich, 2004).
- c) 0,25-0,5 mg/kg oral 1-2 veces por día (Coates, 2004).
- d) 5-15 mg (dosis total) oral cada 12 horas (Bartges, 2003a).

Tratamiento de la hipertensión asociada a un feocromocitoma:

- a) 0,2-1,5 mg/kg oral 2 veces por día, durante 10-14 días, antes de la cirugía; comenzar con la dosis más baja del rango y aumentarla hasta que la presión sanguínea se reduzca a los valores deseados. Se puede agregar propranolol (0,15-0,5 mg/kg oral, 3 veces por día) para ayudar a controlar las arritmias y la hipertensión. Los beta-bloqueantes deben ser usados con la fenoxibenzamina o se puede producir una grave hipertensión (Wheeler, 1986).
- b) Dosis inicial de 0,25 mg/kg oral 2 veces por día, seguida por un aumento gradual a intervalo de pocos días, hasta que el perro muestre mejoría o signos de hipotensión. La dosis máxima es alrededor de 1,5-2 mg/kg 2 veces por día (Reusch, 2006).

Para el tratamiento adyuvante de la endotoxicosis con agentes antimicrobianos apropiados, esteroides (si están indicados) y otros cuidados de sostén:

a) 0,25-0,5 mg/kg oral cada 6 horas (Coppock y Mostrom, 1986).

FELINOS

Para el tratamiento de la obstrucción uretral funcional por disminución del tono uretral con mediación simpática.

- a) 2,5-7,5 mg/gato oral 1-2 veces por día (Osborne, Kruger y col., 2000).
- b) 1,25-7,5 mg (dosis total) oral cada 12-24 horas (Lane, 2000).
- c) 2,5-10 mg (dosis total) oral cada 24 horas (Bartges, 2003a).

Para el tratamiento a corto plazo de la hipertensión:

- a) 0,5 mg/kg cada 12 horas (Sparkes, 2003b).
- b) 2,5 mg (dosis total) cada 12 horas con incrementos de 2,5 mg hasta un máximo de 10 mg totales cada 12 horas oral (Brovido, 2002).
- c) 2,5-7,5 mg/gato cada 8-12 horas (Waddell, 2005).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)

- a) Para disminuir el tono del esfínter uretral en caballos con paresia vesical: 0,7 mg/kg oral 4 veces por día (en combinación con betanecol a 0,25-0,75 mg/kg oral 2-4 veces por día) (Schott II y Carr, 2003).
- b) Para el tratamiento adyuvante de la laminitis (en fase de desarrollo): 1 mg/kg IV cada 12 horas, por 2 aplicaciones (Brumbaugh, Lopez y col., 1999).
- c) Para el tratamiento de la diarrea profusa acuosa: 200-600 mg cada 12 horas (Clark, 1988).

Controles

- Eficacia clínica (micción adecuada, etc.).
- Presión sanguínea, si es necesario y posible.

Información al cliente

Contactar con el veterinario si el animal tiene problemas continuos relacionados con debilidad, mareo, colapso después de pararse o vómitos persistentes. Los efectos gastrointestinales pueden reducirse si la droga se administra con las comidas.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de fenoxibenzamina, un bloqueante alfa-adrenérgico, se presenta como un polvo cristalino inodoro y blanco, con un rango de fusión de 136-141 °C y un p K_a de 4,4. Aproximadamente 40 mg son solubles en 1 ml de agua y 167 mg son solubles en 1 ml de alcohol.

La fenoxibenzamina también se conoce como SKF-688A, Dibenyline®, Dibenzyran® o Fenoxene®.

Almacenamiento/Estabilidad

La fenoxibenzamina en cápsulas debe almacenarse a temperatura ambiente en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno; contactar con farmacias magistrales para conocer las formulaciones disponibles.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fenoxibenzamina, clorhidrato de (cápsulas): 10 mg; *Dibenzyline*® (Wellspring); (Rx).

FENTANILO (TRANSDÉRMICO) FENTANILO, CITRATO DE

Sublimaze®, Duragesic®

OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- Analgésico opiáceo clase II usado por vía parenteral y transdérmica en los pequeños animales.
- ▶ Contraindicaciones: usar con extremo cuidado cuando una depresión respiratoria o del SNC adicional podría ser perjudicial.
- Usar con cautela en pacientes gerontes, muy enfermos o debilitados y en aquellos con problemas respiratorios preexistentes.
- ▶ Efectos adversos: depresión respiratoria, circulatoria (bradicardia) y del SNC, relacionada con la dosis; también puede presentarse erupción cutánea en el sitio del parche, retención urinaria, constipación, disforia o agitación.
- NO cortar los parches; expender en la forma apropiada.
- ▶ Algunos valores de laboratorio (amilasa, lipasa) pueden estar alterados.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, el fentanilo inyectable y el parche transdérmico se usan principalmente en perros y gatos y han mostrado ser útiles como terapia adyuvante del dolor posquirúrgico y en el control del dolor intenso asociado con dolor crónico, dolor sordo y dolor inespecífico y amplio (por ej., asociado con cáncer, pancreatitis, tromboembolismo aórtico, peritonitis, etc.). El fentanilo inyectable también puede reducir los requerimientos de anestésicos inhalatorios durante la cirugía, lo

que puede ser particularmente ventajoso en los pacientes con compromiso de la función cardíaca. El fentanilo transdérmico ha sido clínicamente efectivo y no ha demostrado efectos adversos sustanciales.

En las personas, debe evitarse el uso posquirúrgico de los parches de fentanilo, pues pueden provocar una significativa depresión respiratoria; esto no ha sido un problema significativo en medicina veterinaria.

Farmacología/Acciones

El fentanilo es un agonista mu opiáceo. Los receptores mu (µ) se encuentran principalmente en las áreas de regulación del dolor del cerebro. Se piensa que éstos contribuyen con la analgesia, la euforia, la depresión respiratoria, la dependencia física, la miosis y los efectos hipotérmicos de los opiáceos. Los receptores para los analgésicos opiáceos se situan en altas concentraciones en el sistema límbico, la médula espinal, el tálamo, el hipotálamo, el cuerpo estriado y el mesencéfalo. También se hallan en tejidos tales como el tracto gastrointestinal, el tracto urinario y otros órganos con músculo liso.

La farmacología de los agonistas opiáceos se discute en más detalle en la monografía Analgésicos Narcóticos Agonistas (Opiáceos).

Farmacocinética

Cuando se usa en una sola dosis IV, el fentanilo tiene una relativa corta acción (15-30 minutos).

Cuando se lo administra a perros a 10 µg/kg en bolo IV, el fentanilo se distribuye con rapidez y exhibe un gran volumen de distribución (5 L/kg). La vida media de eliminación terminal es de unos 45 minutos; la depuración total es 78 ml/kg/minuto. Después de una dosis de 10 μg/kg en bolo, la infusión IV a velocidad constante a 10 mg/kg/hora pudo mantener niveles sanguíneos aproximados a 1 ng/ml (nivel analgésico terapéutico asumido, pero no verificado) en los perros (Sano, Nishimura y col., 2006).

La vida media después de la administración IV en los gatos es de aproximadamente 2,5 horas.

Hay pocos estudios sobre la farmacocinética asociada con los parches trandérmicos de fentanilo en perros, gatos y caballos. A pesar de que se logran niveles terapéuticos, hay una importante variabilidad entre pacientes, tanto en relación con el tiempo necesario para alcanzar niveles terapéuticos, como en los niveles alcanzados en sí mismos. Los gatos tienden a alcanzar niveles terapéuticos más rápido que los perros; en esta última especie, el parche debe ser aplicado, si es posible, 24 horas antes de lo necesario y con un tiempo previo mínimo de 12 horas. La mayoría de los gatos logran un beneficio terapéutico en unas 6 horas después de la aplicación. Mientras está colocado, la duración de la acción persiste durante al menos 72 horas (un mínimo de 104 horas, en la mayoría de los casos). Por lo general, la duración de la acción es más prolongada en los gatos que en los perros. Cuando el uso es continuo, puede ser necesario cambiar los parches cada 48 horas en perros o caballos.

En los equinos, los parches de fentanilo se absorben rápidamente, alcanzan niveles terapéuticos (¿1 ng/ml?) unas 6 horas después de la colocación y éstos persisten durante algo más de 48 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fentanilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquier componente del producto (incluyendo la sustancia adhesiva del parche).

Debido a su potencia, el fentanilo inyectable sólo debe ser usado por profesionales familiarizados con el producto y en

un ámbito donde el paciente puede ser adecuadamente controlado.

Usar con cuidado cuando se lo administra en forma concomitante con otros depresores del SNC. Puede ser necesario reducir la dosis de otros opiáceos cuando se usan junto con un parche de fentanilo, en particular varias horas después de la aplicación de éste último. El fentanilo transdérmico debe ser usado con cautela en pacientes gerontes, muy enfermos o debilitados, y en aquellos con problemas respiratorios preexistentes. Los pacientes febriles pueden tener una mayor absorción de fentanilo y requerirán un mayor control.

Los parches no deben ser cortados. No permitir que un parche de fentanilo aplicado sea expuesto a fuentes de calor exógenas (almohadillas térmicas, etc.). Puede ocurrir un aumento de la liberación y la absorción del fármaco con resultados fatales.

Efectos adversos

La depresión respiratoria, circulatoria (bradicardia) y neurológica central relacionada con la dosis es el principal efecto adverso del fentanilo inyectable. Los perros y los gatos parecen menos predispuestos, pero no son menos inmunes que las personas a la depresión respiratoria inducida por los opiáceos.

La depresión respiratoria y la bradicardia asociada con los parches de fentanilo son los efectos adversos más importantes a tener en cuenta, pero no tienen demasiada incidencia cuando los parches se usan solos (sin otros opiáceos ni depresores cardiorrespiratorios). La erupción en el sitio de colocación del parche es un efecto informado y, si ocurre, el parche debe ser retirado; cuando se requiere el uso de un parche adicional se deberá elegir un sitio diferente. Es factible que se produzcan retención de orina y constipación. Considerar la extracción del parche en los pacientes que manifiestan fiebre después de la aplicación, ya que puede aumentar la absorción de fentanilo. Algunos pacientes exhiben disforia o agitación después de la colocación del parche; la acepromacina u otro tranquilizante suave pueden aliviar la disforia.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro durante la preñez no ha sido establecido. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), el fentanilo fue clasificado dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

La mayoría de los analgésicos narcóticos agonistas se excretan en la leche, pero los efectos sobre las crías lactantes pueden no ser significativos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación puede producir una profunda depresión respiratoria y/o del SNC en la mayoría de las especies. Los recién nacidos puede ser más susceptibles a estos efectos que los animales adultos. Otros efectos tóxicos pueden incluir colapso cardiovascular, temblores, rigidez cervical y convulsiones. La naloxona es el agente de elección para el tratamiento de la depresión respiratoria. En una sobredosis masiva, puede ser necesario repetir la administración de la naloxona; los animales deben ser observados de cerca ya que, algunas veces, los efectos de la naloxona disminuyen antes de que se alcancen niveles subterapéuticos del fentanilo. También se debe considerar la asistencia ventilatoria mecánica en los casos de grave depresión respiratoria.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fentanilo, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, itraconazol, fluconazol).

 Pueden inhibir el metabolismo del fentanilo.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Los efectos aditivos sobre el SNC son posibles.
- **DIURÉTICOS.** Los opiáceos pueden disminuir su eficacia en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina).

 Pueden inhibir el metabolismo del fentanilo.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (MAO) (por ej., amitraz y posiblemente selegilina). Es factible observar una potenciación marcada e impredecible de los opiáceos; en las personas, no se recomienda la utilización de fentanilo si se ha empleado un inhibidor de la MAO dentro del lapso de 14 días.
- RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO. El fentanilo puede aumentar el bloqueo neuromuscular.
- ÓXIDO NITROSO. Dosis altas de fentanilo pueden causar depresión cardiovascular.
- FENOBARBITAL, FENITOÍNA. Puede aumentar el metabolismo del fentanilo.
- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo del fentanilo.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc.).

 El fentanilo puede exacerbar los efectos de los antidepresivos tricíclicos.
- WARFARINA. Los opiáceos pueden potenciar la actividad anticoagulante.

Consideraciones de laboratorio

■ Debido a que pueden elevar la presión biliar, los opiáceos pueden aumentar los valores plasmáticos de la amilasa y la lipasa hasta 24 horas después de su administración.

Posologías

CANINOS:

Fentanilo inyectable:

- a) Para el dolor perioperatorio: la combinación de una dosis de ataque de 10 μg/kg IV seguida por una infusión IV a velocidad constante a 10 μg/kg/hora puede servir de guía para el uso de fentanilo durante una anestesia general a los efectos de proporcionar analgesia en perros (Sano, Nishimura y col., 2006).
- b) Dosis de ataque: 2-5 μg/kg IV seguida por una infusión IV a velocidad constante de 2-5 μg/kg/hora para el manejo del dolor; infusión a velocidad constante a 10-45 μg/kg/hora para analgesia quirúrgica (Wagner, 2002).
- c) Para el dolor perioperatorio: 5-10 μg/kg/h IV o por infusión a velocidad constante (Tranquilli, 2003).
- d) Para la inducción: 0,001-0,005 mg/kg IV. Para la reducción de la CAM (concentración anestésica mínima) durante la anestesia general: 10-45 µg/kg/hora por infusión IV a velocidad constante (Mama 2002b).

Fentanilo transdérmico:

Nota: hay una significativa variabilidad entre pacientes acerca de la respuesta del producto transdérmico. Cuando se lo utiliza como analgésico principal para el dolor posquirúrgico, se aconseja aplicar el parche previo a la cirugía, ya que se pueden necesitar muchas horas para alcanzar niveles "terapéuticos". Por lo general, en los perros se requieren 12-24 horas; en los gatos, unas 6-24 horas; mientras que en los caballos, 6 o más horas.

En el Centro Médico Veterinario de la Universidad de Minnesota se ha usado el siguiente esquema de dosificación, adaptado de la información provista por la Dra. Lynelle Graham:

- 1) Elegir el paciente con cuidado, considerando que el parche de fentanilo solo puede no proporcionar suficiente analgesia. Los parches de fentanilo son efectivos para aliviar el dolor crónico, el dolor sordo y el dolor amplio inespecífico (peritonitis, pancreatitis, cáncer, tromboembolismo aórtico, oniquectomía, etc.). En caso de un dolor quirúrgico agudo o por traumatismo grave (fracturas, toracotomías, accidentes de tránsito/lesiones traumáticas/trauma craneano), la analgesia provista por un parche de fentanilo tiende a ser inadecuada. Por lo tanto, el parche sólo debe emplearse como una medida adyuvante para el alivio del dolor en estos pacientes. Si el animal tiene fiebre, no usar parches de fentanilo.
- 2) Elegir el tamaño del parche:

PACIENTE	DOSIS (TAMAÑO DEL PARCHE)	CONTENIDO DE FENTANILO
perros pequeños (<5 kg)** y gatos**	25 μg/hora o 12,5 μg/ hora	2,5 mg; 1,25 mg
perros: 5-10 kg	25 μg/hora	2,5 mg
perros: 10-20 kg	50 μg/hora	5 mg
perros: 20-30 kg	75 μg/hora	7,5 mg
perros >30 kg	100 μg/hora	10 mg
caballos: 350-500 kg	2 x 100 μg/hora	20 mg
cerdos: 17-25 kg	50-100 μg/hora	5-10 mg
ovejas	1-3 x 50 μg/hora	5-15 mg
cabras	50 μg/hora	5 mg
conejos	25 μg/hora	2,5 mg

(**) Estos pacientes pueden ser dosificados con ½ parche de 25 μg/h; para ello, se debe exponer sólo la mitad de la membrana a la piel del paciente (cubrir la otra mitad con cinta); NO CORTAR el parche por la mitad, ya que esto alterará la liberación de la droga y permitirá la evaporación del gel de alcohol-celulosa que contiene el fentanilo. Investigaciones actuales sugieren emplear un parche entero de 25 μg/hora en los pacientes sanos de este tamaño (por ej., ante fracturas, oniquectomía). Sin embargo, a los efectos de evitar la sedación, la dosis con "medio parche" puede ser conveniente en pacientes pediátricos, gerontes y en gatos con enfermedades sistémicas y perros muy pequeños, pero esto es un punto controvertido.

3) Elegir el lugar de colocación del parche:

CANINOS: tórax, área inguinal, áreas metatarsia-

nas/carpianas, base de la cola (se ha usado el área cervical dorsal o lateral, pero no se podrá colocar luego una correa alrededor del cuello, si hay un

parche de fentanilo en esa zona).

FELINOS: cara lateral del tórax, área inguinal,

áreas metatarsianas/carpianas, base de la cola (NO se recomienda el uso del área cervical ya que el parche tiende a

no permanecer colocado).

EQUINOS: cuello, antebrazo

CERDOS, CONEJOS: lateral del tórax

OVINOS, CAPRINOS: abdomen, área cervical

Nota: el contacto directo del parche con una almohadilla térmica puede provocar un aumento significativo de la absorción de fentanilo y el riesgo de toxicidad. El parche debe mantenerse seco. Considerar los posibles sitios de tricotomía quirúrgica.

- 4) Realizar la tricotomía, pero sin rasurar. NO usar agentes depilatorios para la preparación del sitio. El área de tricotomía debe tener, como mínimo, 1 cm de margen alrededor del parche.
- 5) Limpiar el sitio con un paño húmedo y permitir que la piel se seque. Este paso es absolutamente necesario o el parche no se pegará a la piel. NO limpiar el área con alcohol ni con jabón quirúrgico; éstos pueden desengrasar la piel y alterar la absorción de la droga.
- 6) Colocar el parche sobre la piel y mantenerlo en el lugar con la palma de la mano durante 2-3 minutos. El calor de la mano ayudará a la adhesión con la piel. Si se omite este paso el parche se caerá. Si el parche no se adhiere por completo a la piel, el fentanilo no será absorbido en forma apropiada.
- 7) Cubrir el parche con un vendaje liviano o adhesivo transparente (por ej., *Bioclusive*®, Johnson & Johnson, Arlington, TX). Si se elige el último, aplicar el parche de fentanilo tal como fue descrito. Colocar el aerosol adhesivo médico (*Medical Adhesive*®, Hollister, Libertyville, IL.) alrededor y sobre el parche. Ubicar el *Bioclusive*® sobre el sitio y ejercer presión con firmeza. La tricotomía debe ser de tamaño suficiente como para que el *Bioclusive*® pueda adherirse al parche y a la piel. Si sólo puede adherirse al parche y al pelo, sin buena adherencia con la piel, el parche tenderá a desprenderse o correrse de lugar.
- 8) Rotular el sitio con el tamaño del parche (25, 50, 75 o 100 μg/hora), y la fecha y la hora de colocación. Los parches liberan niveles efectivos de fentanilo durante un lapso de hasta 5 días en los gatos, 3 días en los perros y 2 días en los caballos. Los parches pueden dejarse más tiempo, en especial en los perros; esta decisión debe ser tomada por el veterinario actuante.
- 9) Los posibles efectos colaterales incluyen bradicardia, depresión respiratoria, retención urinaria y constipación. Todos los pacientes con parches de fentanilo deben ser supervisados en forma apropiada. Si el animal desarrolla fiebre, considerar la extracción del parche. Si éste se deja en su lugar, el paciente debe ser controlado de cerca, ya que la velocidad de absorción del fentanilo puede aumentar.
- 10) Las personas que colocan o extraen el parche deben enjuagar sus manos con suavidad pero en forma completa, usando agua, a los efectos de eliminar cualquier residuo de la

droga. No se debe utilizar jabón, limpiadores ni ningún tipo de solvente. Se pueden utilizar guantes quirúrgicos para colocar o extraer los parches, ya que puede ocurrir el contacto con la piel cuando se manejan los bordes adhesivos.

11) Descartar los parches usados en forma segura y efectiva.

FELINOS:

Fentanilo invectable:

- a) Para el dolor perioperatorio: 2-3 μg/kg IV más 2-3 μg/kg/ hora por infusión IV (Pascoe, 2000).
- b) Dosis de ataque de 1-3 μg/kg IV seguida por 1-4 μg/kg/hora en infusión IV a ritmo constante para el manejo del dolor; 10-30 μg/kg/hora en infusión IV a velocidad constante para analgesia quirúrgica (Wagner, 2002).
- c) Para el dolor perioperatorio: 2,5-5 µg/kg/hora IV o en infusión a velocidad constante (Tranquilli, 2003).
- d) Para inducción: 0,001-0,002 mg/kg IV. Para reducir la CAM durante la anestesia general: 10-20 μg/kg/hora en infusión IV a velocidad constante (Mama, 2002b).

Fentanilo transdérmico: véase la sección correspondiente en perros.

HURONES:

Fentanilo inyectable:

a) Dosis preoperatoria: 5-10 μg/kg IV; dosis intraoperatoria: infusión IV a velocidad constante a 10-20 μg/kg/hora junto con ketamina en infusión a velocidad constante (0,3-0,4 mg/kg/hora); dosis posoperatoria: 2-5 μg/kg/hora junto con ketamina en infusión a ritmo constante (Lichtenberger 2006c).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Fentanilo inyectable:

a) Para el dolor perioperatorio: 5-20 μg/kg en bolo IV (30-60 minutos de duración de acción; causa sedación y depresión respiratoria) (Ivey y Morrisey, 2000).

Fentanilo transdérmico:

- a) En conejos, para el dolor posoperatorio: ½ parche pequeño (25 μg/hora) para un conejo de tamaño medio (3 kg) cada 3 días. No cortar el parche. (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: véase la sección correspondiente en perros.
- EQUINOS: (Nota: droga clase 1 ARCI UCGFS)

Fentanilo transdérmico: véase la sección correspondiente en perros.

OVINOS, CAPRINOS Y PORCINOS:

Fentanilo transdérmico: véase la sección correspondiente en perros.

Controles

- Eficacia analgésica.
- Frecuencias cardíaca y ventilatoria.

Información al cliente

- El fentanilo inyectable debe ser administrado sólo por un profesional familiarizado con su uso y en un ambiente en el que se puedan realizar los controles apropiados.
- Fentanilo en parches: explicar cuidadosamente a los clientes cómo colocarlos (si corresponde), extraerlos o descartarlos. Si se considera la colocación, la extracción y el descarte en un paciente ambulatorio, se debe hablar con el cliente acerca de todos los puntos al respecto.
- Si ocurre un contacto accidental entre la piel de una persona y

el parche, lavar sólo con agua (no con jabón). Usarlo con cautela en aquellos hogares en los que niños o animales podrían extraer e ingerir o exponer el parche.

Química/Sinónimos

El citrato de fentanilo, un agonista opiáceo muy potente, se presenta como un polvo cristalino blanco. Es muy poco soluble en agua y soluble en alcohol. Es inodoro y sin sabor (no se recomienda para pruebas de sabor debido a su potencia extrema), con pK_a de 8,3 y un punto de fusión de 147-152 °C.

El fentanilo y el citrato de fentanilo también se conocen como: fentanylum, fentanyli citras, McN-JR-4263-49, fentanil-citrato, R-4263, Actiq®, Fenodid®, Fenta-Hameln®, Fentabbott®, Fentanest®, Fentax®, Fentora®, Haldid®, Ionsys®, Leptanal®, Nafluvent®, Sintenyl®, Sublimaze®, Tanyl® y Trofentyl®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los parches transdérmicos con fentanilo deben ser almacenados a temperaturas inferiores a 25 °C y se deben aplicar inmediatamente después de extraerlos del paquete individual sellado. No cortar los parches.

Las tabletas transmucosas (bucales) deben ser guardadas a temperatura ambiente; no refrigerar ni congelar.

El fentanilo inyectable debe conservarse protegido de la luz. Es hidrolizado en una solución ácida. La inyección es **compatible** con solución salina normal y dextrosa al 5% en agua.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 1. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fentanilo (tabletas bucales): 100 μg, 200 μg, 400 μg, 600 μg y 800 μg, con manitol en "blister" con color codificado; Fentora® (Cephalon); (Rx; C-II).

Fentanilo (inyectable): 0,05 mg/ml (50 µg/ml) en ampollas con 2 ml, 5 ml, 10 ml y 20 ml; frascos con 30 y 50 ml; ampollas libres de conservantes con 2, 5, 10 y 20 ml; Sublimaze® (Akorn); genérico; (Rx; C-II).

Fentanilo (sistema transdérmico):

1,25 (5 cm²; 12,5 µg/hora);

2,5 a 2,75 (6,25-10 cm²; 25 µg/hora);

2,5 a 5,5 (12,5-20 cm²; 50 µg/hora);

7,5 a 8,25 (18.75-30 cm²; **75** µg/hora);

10 a 11 (25-40 cm²; 100 μg/hora);

Duragesic®-12, -25, -50, -75 y -100 (Janssen); genérico; (Rx; C-II). Fentanilo (sistema transdérmico iontoforético): 40 μg de clorhidrato de fentanilo (equivalente a 44,4 μg de fentanilo)/dosis liberado en un lapso de 10 minutos desde la activación del botón dosificador. Cada sistema contiene 10,8 mg de clorhidrato de fentanilo; Ionsys® (Ortho-McNeil); (Rx; C-II).

Fentanilo (sistema transmucoso): pastillas en tiras de 200 μg, 400 μg, 600 μg, 800 μg, 1200 μg y 1600 μg (como base); Actiq® (Cephalon); genérico; (Rx; C-II).

Todos los productos con fentanilo son sustancias controladas Clase II.

FEROMONAS

Fellway®, D.A.P.®

FEROMONA MODIFICADORA DE LA CONDUCTA

Consideraciones al recetar

- ▶ Las feromonas disponibles en el comercio pueden ser útiles en GATOS para el manejo de la marcación con orina, el rascado vertical, la evasión del contacto social, la pérdida del apetito, el comportamiento asociado con situaciones de estrés o la agresión entre gatos; en PERROS, para las conductas asociadas con miedo o estrés o para tranquilizarlos en ambientes o situaciones nuevas; y en CABALLOS, para aliviar situaciones de estrés.
- Puede ser necesaria una terapia adyuvante (modificación de la conducta, administración de drogas) para las conductas negativas.
- Los productos para perros/gatos se aplican en el ambiente; los productos para equinos se administran por vía intranasal.
- ▶ Parecen ser seguras.

Usos/Indicaciones

En los gatos, la FFP (feromona facial felina) puede ser útil para el tratamiento de la marcación con orina, el rascado vertical, la evasión del contacto social, la pérdida del apetito, el comportamiento vinculado a situaciones de estrés y la agresión entre gatos. Pueden ser necesarios los procedimientos de modificación de la conducta y/o el uso de fármacos.

En los perros, la DAP (feromona tranquilizante canina) puede servir para el tratamiento de conductas asociadas con el miedo y el estrés (por ej., ansiedad por separación, comportamiento destructivo, ladrido excesivo, eliminación inapropiada, lamido, fobias) o para calmar a los animales que se encuentran en ambientes o situaciones nuevos.

En los caballos, la EAP (feromona tranquilizante equina) puede ser eficaz para aliviar situaciones de estrés (por ej., transporte, herrajes, recorte de pelo, nuevos ambientes, entrenamiento).

Farmacología/Acciones

Se cree que las feromonas tranquilizantes producidas durante el amamantamiento existen en todas las especies. Ellas son detectadas por el órgano de Jacobson (u órgano vomeronasal), el cual es más sensible en los animales jóvenes, aunque se supone que continúa funcionando en los animales adultos. No se sabe bien cuáles son los neurotransmisores o los procesos neuroquímicos involucrados por las feromonas para exhibir sus efectos. En la mayoría de los animales, las feromonas tienen un efecto general calmante. En los gatos, se cree que la feromona facial F3 inhibe la marcación con orina, estimula el apetito y favorece las conductas exploratorias en situaciones no habituales. La feromona F4, también denominada feromona alomarcadora, calma y familiariza a los gatos con su entorno.

Farmacocinética

No se encontró información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se encontraron efectos adversos significativos para estos productos y es poco probable que ocurran.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontraron datos específicos sobre toxicidad. Aunque se piensa que los ingredientes presentes en estos productos no son tóxicos, los fabricantes recomiendan que las personas accidentalmente expuestas que manifiestan reacciones adversas se lo informen a un médico o a un centro de control de intoxicaciones.

Interacciones medicamentosas

No se encontró ninguna. Los efectos pueden ser reducidos o anulados por el uso concurrente de drogas que causan estimulación del SNC.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron datos al respecto.

Posologías

FELINOS:

- a) Difusores: los frascos difusores duran unas 4 semanas y cubren una superficie de 46-60 m². El dispositivo conectado a la corriente eléctrica a menudo es utilizado por el animal. No cubrir el difusor ni colocarlo por detrás o debajo de los muebles. Cuando está enchufado, no tocarlo con las manos húmedas ni con objetos metálicos. No tocar el difusor con las manos descubiertas durante o inmediatamente después de su empleo. Se pueden necesitar hasta 72 horas para saturar el área, por lo que los efectos no serán inmediatos (Información en el prospecto del producto; Feliway® Diffuser -VPL).
- b) Aerosoles: no rociar directamente sobre el gato. Rociar aproximadamente a una distancia de 10 cm y a 20 cm del piso. Hacer una aplicación por cada sitio. Limpiar las marcas urinarias con agua corriente. Dichas marcas y los objetos prominentes (muebles, ventanas o marcos de puerta) deben ser rociados 1 a 2 veces por día, durante 30 días. Si se observa que el gato frota sus propias feromonas faciales sobre un lugar, ya no es necesario el tratamiento en dicho sitio. Se pueden requerir rociados de mantenimiento cada 2-3 días. Los problemas de agresión entre gatos pueden necesitar procedimientos de modificación de conducta y el empleo concomitante de drogas (Información en el prospecto del producto; Feliway® Spray VPL).

CANINOS:

- a) Difusores: los frascos difusores duran unas 4 semanas y cubren una superficie de 46-60 m². El dispositivo conectado a la corriente eléctrica a menudo es utilizado por el animal. No cubrir el atomizador ni colocarlo por detrás o debajo de los muebles. Cuando está enchufado, no tocarlo con las manos húmedas ni con objetos metálicos. No tocar el difusor con las manos descubiertas durante o inmediatamente después de su empleo. Se pueden necesitar hasta 72 horas para saturar el área, por lo que los efectos no serán inmediatos (Información en el prospecto del producto; Feliway® Diffuser -VPL).
- b) Aerosoles: no rociar directamente sobre el perro. Se pueden aplicar en automóviles, caniles, cuchas, transportadores o sobre pañuelos de cuello. Rociar unos 20 minutos antes del viaje. Cuando el animal ingresa en un lugar o habitación desconocido, rociar el área 2 veces por día. (Información en el prospecto del producto; D.A.P.® Spray - VPL).

EQUINOS:

 a) Aplicar 2 rociados en cada ollar, 30 minutos antes de la supuesta situación o acto estresante. Una vez realizado esto, mantener al animal en un ambiente tranquilo durante 30 minutos para alcanzar los mejores resultados (Información en el prospecto delproducto; *Modipher EQ® Spray -*VPL).

Controles

■ Eficacia clínica.

Química

Las feromonas mamíferas son ácidos grasos. La feromona tranquilizante canina (DAP) es un derivado sintético de la feromona intermamaria de la perra. La feromona felina es un análogo sintético de las secreciones glandulares del carrillo (feromona facial felina; FFP). El producto disponible en comercios de los EE.UU. es un análogo de la fracción F3 de la feromona. La feromona tranquilizante equina (EAP) deriva de la feromonas maternas encontradas en el "área cerosa" junto a las mamas de la yegua en lactancia.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el prospecto indique otra cosa, almacenar el producto a temperatura ambiente y no mezclarlo con otros ingredientes o sustancias. Mantenerlo fuera del alcance de los niños.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Feromona facial felina (FFP-fracción F3) en difusor (difusor eléctrico más un frasco con feromona al 2%) en frascos con 48 ml; Feliway® Diffuser (Farnam); Comfort Zone® Feline (Farnam); (producto de venta libre).

Feromona facial felina (FFP-fracción F3) al 10% en frascos con atomizador de 75 ml; *Feliway® Spray* (VPL); *Comfort Zone® Spray for Cats* (Farnam); productos de venta libre.

Feromona tranquilizante canina (DAP) en frasco con difusor (difusor eléctrico y frasco con DAP al 2%) de 48 ml; *D.A.P.*® *Diffuser* (VPL); (producto de venta libre).

Feromona tranquilizante canina al 2% (DAP) en frasco con atomizador de 60 ml; *D.A.P.*® *Spray* (VPL); *Comfort Zone*® *Spray for Dogs* (Farnam); (producto de venta libre).

Feromona tranquilizante canina (DAP) en frascos de 48 ml, con o sin tapón en adaptador; *Comfort Zone® Canine* (Farnam); (producto de venta libre).

Feromona tranquilizante canina en collar: D.A.P. \otimes Collar (VPL); (producto de venta libre).

Feromona tranquilizante equina (EAP) al 0,1% en frasco con atomizador de 7,5 ml; *Modifer EQ® Mist with E.A.P.* (VPL); (producto de venta libre).

Hay un producto denominado *FeliFriend*® (no disponible en los EE.UU. en la actualidad) que contiene la fracción F4 sintética de la FFP.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

FILGASTRIM (FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA-GRANULOCITOS; FEC-G)

Neupogen®

CITOCINA HEMATOPOYÉTICA

Consideraciones al recetar

- Citocina que, en la médula ósea, favorece principalmente la proliferación, la diferenciación y la activación de las células progenitoras para la línea de granulocitos-neutrófilos.
- Producto de origen humano; puede inducir la formación de anticuerpos, la cual puede conducir a una prolongada neutropenia.
- ▶ El tratamiento es muy costoso.

Usos/Indicaciones

El filgastrim puede ser beneficioso para el tratamiento de la neutropenia en perros o gatos cuando se piensa que la respuesta intrínseca a las citocinas endógenas es inadecuada, y hay evidencia de disponibilidad de precursores en la médula ósea. Debido al costo de la droga y a la falta de pruebas sobre su eficacia para reducir la mortalidad cuando se lo compara con el uso de antibióticos solos, su empleo en la medicina de pequeños animales es algo controvertido.

Farmacología/Acciones

El filgastrim es un agente hematopoyético que afecta principalmente a la médula ósea para aumentar la proliferación, la diferenciación y la activación de las células progenitoras de la línea granulocitos-neutrófilos. Si bien es un producto derivado del ADN humano, no es específico de especie y también actúa sobre la médula ósea del canino y el felino.

Farmacocinética

Después de la inyección SC, el filgastrim se absorbe y distribuye rápidamente, y sus concentraciones más altas se encuentran en médula ósea, hígado, riñones y glándulas suprarrenales. Se desconoce si atraviesa la barrera hematoencefálica, la placenta o si ingresa en la leche materna. Las vías de eliminación del filgastrim están siendo investigadas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El filgastrim está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al producto. Los perros o los gatos que han desarrollado anticuerpos al filgastrim con la resultante neutropenia no deberían recibir este producto en el futuro.

Efectos adversos

Debido a que es un producto derivado del ADN humano, puede ser inmunogénico para perros y gatos; algunos pacientes desarrollan una grave neutropenia debido a la respuesta inmune contra el FEC-G endógeno y el exógeno. Estudios en gatos han demostrado que dosis en pulsos cortos de 3-5 días en el momento de la neutropenia pueden ser seguras y minimizan el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra neutrófilos. Estudios preliminares

usando FEC-G de origen canino no han probado la formación de anticuerpos ni en perros ni en gatos.

Además, es importante considerar que la administración de filgastrim puede provocar efectos no deseables en otros tejidos, incluyendo el desarrollo de mielofibrosis e histiocitosis medular.

En ocasiones, puede ocurrir irritación en el sitio de inyección. En las personas, se ha informado la presentación de dolor óseo, esplenomegalia e hipotensión.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se han observado efectos adversos en hembras y sus crías después de la administración de altas dosis de filgastrim en animales de laboratorio preñados. Interpretar estos datos en un ambiente clínico es difícil, pero el filgastrim debe ser usado en hembras gestantes sólo cuando los beneficios superan a los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si el filgastrim se excreta por leche, pero es poco probable que represente un riesgo significativo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se dispone de poca información. Debido a los costos de la droga y a su aparente potencial tóxico agudo limitado, es poco probable que se produzca una sobredosificación significativa.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo filgastrim, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANTINEOPLÁSICOS. Si bien el filgastrim fue desarrollado principalmente para la prevención de las neutropenias asociadas con la quimioterapia, existe cierta controversia acerca del uso de este fármaco dentro del lapso de 24 horas de haber administrado un agente antineoplásico cuyo blanco son las células en rápida proliferación. Por lo general, en medicina humana, su uso se evita dentro de las 24 horas de la administración de estos antineoplásicos.

Posologías

Nota: para evitar la formación de autoanticuerpos, la mayoría de los clínicos usan este agente en perros y gatos siguiendo un esquema de dosificación en pulsos de no más de 5 días de duración.

CANINOS:

- a) Para el tratamiento adyuvante de la neutropenia (secundaria a una pancitopenia aplásica inducida por drogas): 5
 μg/kg SC por día (Ruiz de Gopegui y Feldman, 2000).
- b) Para la neutropenia: 1-5 μg/kg SC por día (Ritt y Modiano, 1999).

FELINOS:

- a) Para la neutropenia secundaria a toxicidad por drogas, enfermedades infecciosas, neutropenia cíclica asociada con el ViLeF o por causas idiopáticas: 5 μg/kg SC, 2 veces por día. El costo y el desarrollo de anticuerpos suele limitar la utilidad a unas pocas semanas pero, a menudo, es efectivo para las neutropenias agudas o en aquellas situaciones en las que hay peligro de vida para el paciente (Levy, 2000).
- Para la neutropania: 1-5 μg/kg SC por día (Ritt y Modiano, 1999).

 c) Como tratamiento adyuvante de la neutropenia: 5 μg/kg SC por día hasta que el recuento de neutrófilos exceda a 3000 células/μL durante 2 días (Levy, 2000).

Controles

■ Hemograma completo con recuento plaquetario, como rutina.

Información al cliente

■ Los clientes deben ser advertidos acerca del costo del producto, así como también de la posibilidad de que éste provoque la formación de anticuerpos contra el FEC-G endógeno, causando así una neutropenia que podría poner en peligro la vida del animal.

Química/Sinónimos

El filgastrim es producido por tecnología genética a partir de ADN recombinante humano como una cadena polipeptídica simple que contiene 175 aminoácidos, con un peso molecular de alrededor de 18.800 daltons. El producto inyectable disponible en el comercio se presenta como una solución transparente, neutralizada a pH4.

El filgastrim también se conoce como factor estimulante de colonia-granulocitos, FEC-G (en inglés, G-CSF), FEC-G metionil recombinante humano, Filgen®, Gran®, Granulen®, Granulokine®, Neulasta®, Neupogen® y Neutromax®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable debe ser almacenado en la heladera (2-8 °C). No congelar ni agitar el contenido del frasco. La droga nunca debe ser diluida en solución salina porque se pueden formar precipitados. Si es necesario, se puede emplear dextrosa al 5%, pero si se diluye a una concentración de 5-15 $\mu g/ml$, se recomienda agregar albúmina a la solución a una concentración de 2 mg/ml para reducir la adsorción a la tubuladura plástica de la guía de administración IV. No se aconseja realizar una dilución por debajo de los 5 $\mu g/ml$.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Filgastrim (inyectable): 300 μg/ml libre de conservantes en frascos monodosis de 1 ml y 1,6 ml; 300 μg/0,5 ml libre de conservantes en jeringas precargadas de 0,5 ml y 0,8 ml; *Neupogen*® (Amgen); (Rx).

FINASTERIDA

Proscar®, Propecia®

INHIBIDOR DE LA 5-ALFA-REDUCTASA

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor de la 5-alfa-reductasa, posiblemente útil para los perros con hipertrofia prostática benigna y en los hurones con enfermedad suprarrenal.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad al producto; animales en desarrollo sexual.
- Precaución: pacientes con deterioro significativo de la función hepática.
- ▶ Efectos adversos: puede causar algunos efectos colaterales menores sobre el aparato sexual.
- ▶ El costo puede ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

La finasterida puede ser útil para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna en pacientes caninos. Debido a los costos relativamente elevados de la droga y a que se necesita un tratamiento prolongado para ver una respuesta, su utilidad puede ser limitada en la práctica de la medicina veterinaria.

También puede servir como terapia adyuvante para la enfermedad suprarrenal en los hurones.

Farmacología/Acciones

La finasterida inhibe específica y totalmente a la 5-alfa-reductasa. Esta enzima es responsable de la metabolización de la testosterona a dihidrotestosterona en la próstata, el hígado y la piel. La dihidrotestosterona es un potente andrógeno y es la principal hormona responsable del desarrollo de la próstata.

Farmacocinética

La finasterida es absorbida después de la administración oral y en las personas tiene una biodisponibilidad del 65%. La presencia de alimento no afecta la absorción. Atraviesa la barrera hemaoencefálica y se encuentra en el líquido seminal. En las personas, casi el 90% se liga a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado y la vida media es de unas 6 horas. Los metabolitos se excretan en la orina y en las heces. En las personas, una sola dosis diaria suprime las concentraciones de dihidrotestosterona durante 24 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La finasterida está contraindicada en pacientes que muestran hipersensibilidad al producto. Debe ser usada con cuidado en pacientes con significativo deterioro de la función hepática, ya que el metabolismo de la droga puede estar reducido. La finasterida debe ser usada sólo en machos; no emplear en animales que están en etapa de desarrollo sexual.

Efectos adversos

Un estudio realizado en perros no informó la presentación de efectos adversos, ni la irreversibilidad de éstos, después de un tratamiento de 21 días a 1 mg/kg. Los efectos adversos documentados en las personas han sido muy limitados, leves y transitorios. Disminución de la libido, reducción del volumen de eyaculado e impotencia son los efectos descritos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo de su empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.)

No está indicada para administrar en hembras. Se desconoce si la droga se excreta en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se cuenta con poca información; se pueden observar efectos gastrointestinales.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo finasterida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ DROGAS ANTICOLINÉRGICAS. Pueden precipitar o agravar la retención urinaria, lo cual anula los efectos de la finasterida cuando ésta se usa para la hiperplasia prostática benigna.

Posologías

CANINOS:

- a) Para la hiperplasia prostática benigna: 0,1-0,5 mg/kg 1 vez por día, oral; para perros de 10-50 kg dar una tableta de 5 mg por día (Root Kustritz y Klausner, 2000; Kamolpatana, Johnston y col., 1998; Bartges, 2006c).
- b) Para perros de <15 kg: 1,5 mg (aproximadamente ½ de una tableta de 5 mg); para perros de 15-30 kg = 2,5 mg (½ tabletas); y para perros de >30 kg = 5 mg (1 tableta). Darlo por vía oral, 1 vez por día (Romagnoli, 2006b).

HURONES:

a) Como tratamiento adyuvante de la enfermedad suprarrenal: 5 mg (dosis total), 1 vez por día (Johnson, 2006b).

Controles

■ Eficacia; examen prostático.

Información al cliente

- Los clientes deben comprender que el tratamiento podría ser prolongado antes de que se pueda determinar la eficacia y es obligatorio cumplir con una dosificación regular. Una vez que se interrumpe la administración del tratamiento, la próstata comienza a desarrollarse de nuevo.
- Las mujeres embarazadas deben protegerse de la exposición a esta droga, ya que puede causar defectos fetales.

Química/Sinónimos

La finasterida es una droga sintética 4-azasteroide que inhibe 5-alfa-dihidroreductasa y tiene un peso molecular de 372,55.

También se conoce como: finasteridum, MK-0906 y MK-906; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar las tabletas por debajo de los 30 °C en envases herméticos y que impidan la acción de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno, PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Finasterida (tabletas orales): 1 mg y 5 mg; Proscar®, Propecia® (Merck); genérico; (Rx).

Fipronil — Véase Agentes dermatológicos para uso tópico, en el Apéndice.

FIROCOXIB

Previcox®, Equioxx®

AINE INHIBIDOR DE LA COX-2, PARA USO ORAL

Consideraciones al recetar

- ▶ AINE inhibidor de la COX-2 para uso oral aprobado para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis en perros y caballos.
- ▶ El perfil de efectos adversos no está determinado por completo; en PERROS, los efectos gastrointestinales (vómitos, anorexia) son los más probables, pero es posible la presentación de efectos importantes.
- Los efectos adversos en CABALLOS incluyen úlceras bucales, lesiones cutáneas faciales, excitación (poco frecuente).

Usos/Indicaciones

El firocoxib está indicado en perros y caballos para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis. Se encuentra disponible una tableta masticable para perros y una pasta oral para caballos.

Al igual que otros AINE, el firocoxib puede servir para el tratamiento de la fiebre, el dolor y/o la inflamación asociados con otros cuadros, posteriores a cirugías, vinculados con traumas, etc.

También puede ser útil en otras especies, pero la información respecto a su seguridad y eficacia es escasa. Un estudio en gatos (McCann, Rickes y col., 2005) evaluó al firecoxib en pirexia inducida experimentalmente y demostró que una sola aplicación de la droga es efectiva para la prevención o la atenuación de la pirexia en todas las dosis estudiadas (0,75-3 mg/kg).

Farmacología/Acciones

El firocoxib es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) de la clase coxib. Se cree que inhibe predominantemente la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y evita la COX-1 a dosis terapéuticas. En teoría, esto inhibiría la producción de las prostaglandinas que contribuyen con el desarrollo del dolor y la inflamación (COX-2), sin afectar aquellas que mantienen la función normal gastrointestinal, plaquetaria y renal (COX-1). Sin embargo, los estudios sobre inhibición de la COX-1 y la COX-2 fueron realizados in vitro y no necesariamente se correlacionan a la perfección con los efectos clínicos vistos en los pacientes reales.

Farmacocinética

En los perros, la absorción del firocoxib posterior a la administración oral varía entre los individuos. La biodisponibilidad oral de las tabletas masticables, en promedio, es del 38% aproximadamente. La presencia de alimento demora la absorción, pero no afecta a la cantidad absorbida. Los niveles máximos se alcanzan 1 hora después de la administración si el animal está en ayuno, y 5 horas si el paciente ha comido. El volumen de distribución en estado estable es de 3 L/kg, aproximadamente; el 96% de la droga

circulante se liga a las proteínas plasmáticas. La biotransformación ocurre principalmente por desalquilación y glucuronidación en el hígado; la eliminación se produce sobre todo a través de la bilis y las heces. La vida media de eliminación en los perros es de unas 6-8 horas.

En los caballos, la biodisponibilidad oral, después de la administración de la formulación en pasta, es de aproximadamente 79%. Los niveles máximos se alcanzan 4-12 horas luego de la dosis. El volumen de distribución en estado estable es de unos 1,7 L/kg; el 98% de la droga circulante se une a las proteínas plasmáticas. La biotransformación en el caballo ocurre principalmente por desciclopropilmetilación y luego glucuronidación. Los metabolitos se excretan en su mayor parte por la orina. La vida media de eliminación es de, aproximadamente, 30-40 horas.

La farmacocinética del firocoxib sólo ha sido documentada en dos gatos estudiados (McCann, Rickes y col., 2005). La biodisponibilidad después de administrar la suspensión oral fue de alrededor del 60% y el volumen de distribución fue 2-3 L/kg. La vida media de eliminación en los dos gatos estudiados fue de unas 10 horas, en promedio.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El firocoxib no debe ser usado en animales con hipersensibilidad a la droga u otros AINE. Requiere un empleo cuidadoso y un mayor control en los pacientes con disfunción preexistente a nivel renal, hepático o cardiovascular y en aquellos que están deshidratados, hipovolémicos, hipotensos o que están recibiendo diuréticos. Debido a que los animales gerontes pueden tener función renal reducida y el firocoxib se utiliza a menudo en esta población etaria, es obligatorio mantener el control sobre el desarrollo de efectos adversos.

Debido a que todos los AINE pueden causar toxicidad gastrointestinal, el firocoxib está relativamente contraindicado en los perros con cuadros ulcerativos gastrointestinales. Por sus efectos sobre la función plaquetaria, también está relativamente contraindicado en pacientes con alteraciones hemorrágicas o trombocitopenia.

La seguridad del firocoxib en los caballos de menos de 1 año de edad no ha sido establecida.

Se llevó a cabo un estudio sobre el uso a largo plazo (5 mg/kg durante 6 meses) en cachorros de 10-13 semanas de edad y, en la mitad de ellos, se observaron cambios subclínicos periportales en la grasa hepática. El uso de las dosis más altas (15-25 mg/kg; 3-5 veces la dosis recomendada) en este rango de edad aumentó los cambios grasos en el hígado; algunos perros murieron o fueron sometidos a eutanasia debido a las condiciones moribundas. El fabricante informa en el prospecto: "El uso de este producto a la dosis antes recomendada de 5 mg/kg en cachorros de menos de 7 meses de edad ha sido asociado con graves reacciones adversas, incluyendo la muerte" y "...este producto no puede ser usado con seguridad en perros que pesen menos de 3 kg". El prospecto del producto disponible en el Reino Unido menciona que no debe ser utilizado en perros de menos de 10 semanas de edad.

Si se cambia de un AINE a otro en perros por razones de eficacia, considerar un período de descanso entre estos agentes. Si bien las opiniones respecto a la real duración de dicho período son controvertidas y varían mucho, se suele recomendar un período de descanso de 24 horas entre dos agentes selectivos para la COX-2. Para comenzar a administrar un AINE selectivo para la COX-2, después de haber estado dando un AINE no selectivo o aspirina, suele esperarse mucho más tiempo (72 horas a 1 semana).

Efectos adversos

Debido a que el firocoxib es un producto relativamente nuevo, su perfil de efectos adversos en perros aún no ha sido determinado por completo. En estudios realizados antes de su aprobación (128 perros tratados), los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron vómitos y disminución del apetito/anorexia, con una tasa de incidencia del 4% y el 2%, respectivamente.

Según el Resumen de Experiencias Adversas con Drogas Acumulativas de la FDA (12 de junio de 2006) en los perros, el efecto adverso más prevalente del firocoxib fue el vómito. En la lista de los 10 efectos más comunes, el segundo lugar está ocupado por la anorexia. Otros efectos enumerados son diarrea, aumento de NUS, creatinina, FA y ALT, depresión/letargia y ataxia. Melena, úlceras gastrointestinales, vómitos hemorrágicos y perforación gastrointestinal fueron incluidos dentro de los 25 efectos más comunes expuestos en la lista. Se debe observar que estos datos son reflejo de informes voluntarios a la FDA y no representan una incidencia real, ni una relación causal necesariamente probada.

En estudios previos a la aprobación de su uso en equinos, el 2% de los animales tratados durante 14 días presentaron diarrea/heces blandas y el 1% manifestó excitación. En estudios sobre seguridad, se observaron lesiones/úlceras orales en algunos caballos, después de usar una dosis igual a 1-5 veces la recomendada.

Seguridad en reproducción y lactancia

No hay información disponible respecto a la seguridad en animales en servicio, preñados o en lactación, tanto caninos como equinos. Estudios realizados en conejas preñadas con dosis aproximadas a las que reciben los perros demostraron la presentación de efectos tóxicos maternos y fetales.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es escasa la información referida a sobredosis aguda en animales. La DL_{50} oral para ratas es >2 g/kg. Si ocurre una sobredosis, es muy recomendable contactar con un centro de control de intoxicación animal o con el fabricante del producto. El uso de protocolos de vaciamiento intestinal y tratamiento de sostén (fluidoterapia, sucralfato oral, etc.) puede ser útil para el manejo de estos casos.

Interacciones medicamentosas

En el prospecto del producto Previcox®, el fabricante menciona lo siguiente (nota: lo escrito en negrita pertenece al autor - Plumb): "En cuanto clase, los AINE inhibidores de la ciclooxigenasa pueden estar asociados con toxicidad renal y gastrointestinal. La sensibilidad a los efectos adversos asociados con la droga varía con cada paciente. Los pacientes con mayor riesgo para la toxicidad renal son aquellos que están deshidratados, están recibiendo diuréticos o presentan disfunción preexistente a nivel renal, cardiovascular y/o hepático. La administración concurrente de drogas posiblemente nefrotóxicas debe ser abordada con cuidado. Los AINE pueden inhibir las prostaglandinas que mantienen la función homeostática normal. Estos efectos antiprostaglandínicos pueden conducir a enfermedades clínicamente significativas en pacientes con patologías preexistentes o subyacentes que no hayan sido diagnosticadas. Debido a que muchos AINE pueden producir úlceras gastrointestinales, hay que evitar el uso concomitante con otras drogas antiinflamatorias, como AINE y corticosteroides, o hacer un control del paciente muy de cerca. El empleo simultáneo de drogas afines a proteínas con Previcox® (en tabletas masticables) no ha sido estudiado en los perros. Las drogas afines a proteínas comúnmente utilizadas incluyen medicamentos para el corazón, anticonvulsivantes y modificadores de la conducta. La influencia de drogas concurrentes que puedan inhibir el metabolismo del *Previcox*® (en tabletas masticables) no ha sido evaluada".

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas en las personas que están recibiendo firocoxib, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA (por ej., enalapril, benacepril). Algunos AINE pueden reducir los efectos sobre la presión sanguínea.
- **ASPIRINA.** Puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, hemorragia, vómitos, diarrea).
- CORTICOSTEROIDES (por ej., prednisona). Pueden aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, hemorragia, vómitos, diarrea).
- DIGOXINA. Los AINE pueden aumentar los niveles séricos.
- FLUCONAZOL. Su administración puede aumentar los niveles plasmáticos del celecoxib en las personas y podría también afectarlos niveles del firocoxib en los perros.
- FUROSEMIDA. Los AINE pueden reducir sus efectos saliuréticos y diuréticos.
- DROGAS CON ALTA AFINIDAD A PROTEÍNAS (fenitoina, ácido valproico, anticoagulantes orales, otros agentes antiinflamatorios, salicilatos, sulfonamidas, hipoglucemiantes derivados de la sulfonilurea). Como el firocoxib se une en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas (95-98%), puede desplazar a otras drogas con alta afinidad proteica, o estas últimas podrían desplazar al firocoxib. Podrían aumentar los niveles séricos, la duración de la acción y el riesgo de toxicidad.
- METOTREXATO. Ha ocurrido una importante toxicidad cuando los AINE son usados en forma concurrente con el metotrexato; usarlos juntos con mucha cautela.
- DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., furosemida, aminoglucósidos, anfotericina B, etc.). Pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.

Consideraciones de laboratorio

No hay puntos de interés a considerar; véase Controles.

Posologías

■ CANINOS:

Para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis (indicaciones en el prospecto):

 a) 5 mg/kg oral 1 vez por día. La dosis debe ser calculada en incrementos de ½ tableta; se puede administrar con alimento o sin él (Prospecto del producto; Previcox®, Merial).

FELINOS:

Cuidado: si bien el empleo de firocoxib ha demostrado ser seguro en los gatos, no hay información actual que apoye su uso (ni está aprobado por la FDA).

EQUINOS:

Para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis (indicaciones en el prospecto):

a) 0,1 mg/kg oral por día, durante un lapso de hasta 14 días (Prospecto del producto; *Equioxx*® - Merial).

Controles

- Examen físico basal y periódico, incluyendo eficacia clínica y efectos adversos.
- Datos basales y a intervalos periódicos: hemograma completo, función hepática y electrólitos; análisis de orina.

Información al cliente

- El fabricante proporciona un folleto para el cliente, el cual se recomienda distribuir cada vez que se venda el producto.
- Puede ser administrado con alimento o sin él.
- Contactar con el veterinario si el perro manifiesta algunos de los siguientes signos: vómitos, disminución del apetito/pérdida de peso, diarrea o heces blandas, alteraciones en la conducta o la actividad, cambios en el consumo de agua o la micción, o si las membranas mucosas o las partes blancas del ojo se ponen amarillas
- Los propietarios de caballos deben contactar con el veterinario si el paciente desarrolla úlceras o llagas en la lengua o la boca, o lesiones cutáneas en la cara o los labios, o si presenta diarrea/ heces blandas, cambios en la conducta/actividad, alteraciones en el consumo de agua o alimento, o si se ponen amarillas las partes blancas del ojo o las membranas mucosas.

Química/Sinónimos

El firocoxib se presenta como cristales blancos.

También se conoce como: 3-(ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil) fenilfurano-2(5H) o ML-1,785,713, *Equioxx*® o *Previcox*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatible

La droga está disponible en tabletas y pasta para uso oral; debe almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C); permite cortos traslados con temperaturas de hasta 40 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Firocoxib (tabletas masticables, ranuradas): 57 mg y 227 mg; Previcox® (Merial); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

Firocoxib (pasta oral) al 0,82% p/p (8,2 mg de firocoxib por cada gramo de pasta) en jeringas con 6,93 g (con un total de 56,8 mg de firocoxib por jeringa); *Equioxx*® (Merial); (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Aceite de pescado - véase Ácidos grasos esenciales/omega

FISOSTIGMINA, SALICILATO DE

Antilirium®

INHIBIDOR DE LA COLINESTERASA

Consideraciones al recetar

- Inhibidor de la colinesterasa que puede ser usado como terapia adyuvante en la intoxicación con ivermectina en perros, como agente de provocación en el diagnóstico de la narcolepsia en perros y caballos, o como tratamiento de la toxicidad por anticolinérgicos.
- Ingresa al SNC por lo que es efectiva para tratar la toxicidad central por anticolinérgicos, aunque esto también aumenta los riesgos de la presentación de efectos tóxicos centrales (por ej., convulsiones).
- Debe ser administrada con el paciente bajo supervisión directa; los efectos tóxicos de esta droga pueden ser importantes.

Usos/Indicaciones

La fisostigmina ha sido usada como terapia advuvante de la intoxicación con ivermectina en perros, como agente de provocación en el diagnóstico de la narcolepsia en perros y caballos y para el tratamiento de la toxicidad por anticolinérgicos. Debido a los posibles efectos adversos importantes, el uso de la fisostigmina como antídoto suele reservarse para aquellas graves intoxicaciones que afectan al SNC. De lo contrario, se prefieren alternativas más seguras, como la neostigmina o la piridostigmina.

Si bien en las personas, se ha empleado para antagonizar los efectos depresores sobre el SNC de las benzodiacepinas, no debería usarse con este propósito debido a la posible toxicidad y a la acción inespecífica de la fisostigmina.

Farmacología/Acciones

La fisostigmina inhibe de manera reversible la destrucción de acetilcolina por parte de la acetilcolinesterasa, aumentado así la acetilcolina a nivel del receptor. A diferencia de la neostigmina y la piridostigmina que son aminas cuaternarias inhibidoras de la colinesterasa, la fisostigmina es una amina terciaria que cruza la barrera hematoencefálica e inhibe la acetilcolinesterasa tanto a nivel central como periférico. Los efectos farmacológicos incluyen miosis, broncoconstrición, hipersalivación, debilidad muscular y sudoración (en especies con glándulas sudoríparas). A dosis altas puede ocurrir una crisis colinérgica y es posible observar convulsiones, bradicardia, taquicardia, asistolia, náuseas, vómitos, diarrea, bloqueo neuromuscular despolarizante, edema pulmonar y parálisis respiratoria.

Farmacocinética

La fisostigmina se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal (no se dispone de una formulación para uso oral), el tejido subcutáneo o las membranas mucosas. Después de la administración parenteral, la fisostigmina atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica hacia el SNC. El efecto máximo ocurre dentro de los 5 minutos después de la administración IV y alrededor de 25 minutos después de la administración IM. La mayor parte de la droga administrada se destruye con rapidez por hidrólisis causada por las colinesterasas. Muy pequeñas cantidades pueden ser eliminadas sin cambios en orina. La duración del efecto farmacológico puede ser desde 30 minutos hasta 5 horas; la duración promedio es 30-60 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las contraindicaciones para el ser humano y, presumiblemente, para los animales incluyen: reacciones por hipersensibilidad a la fisostigmina o los sulfitos, enfermedad broncoconstrictiva (asma), gangrena, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, obstrucción mecánica del tracto gastrointestinal o urinario, cualquier estado vagotónico, o uso concurrente de ésteres colinérgicos (por ej., betanecol, metacolina) o bloqueantes neuromusculares (por ej., succinilcolina) — véase Interacciones medicamentosas.

Cuando la fisostigmina se utiliza en ausencia de toxicidad anticolinérgica o para tratar sobredosis de antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos, hay un mayor rirsgo de crisis colinérgica.

La administración IV rápida aumenta la posibilidad de bradicardia, hipersalivación o convulsiones. En las personas, se debe administrar IV lenta, a una velocidad controlada que no exceda 1 mg/minuto (en adultos) y 0,5 mg/minuto (en niños).

Debido a los riesgos de toxicidad, la atropina debe estar a disposición (véase Sobredosificación).

La fisostigmina inyectable contiene alcohol bencílico, el cual puede ser tóxico en los neonatos.

Efectos adversos

Los efectos adversos son el resultado de las acciones farmacológicas de la droga y, excepto por las reacciones de hipersensibilidad, están relacionados con la dosis y dependen de los efectos anticolinérgicos concurrentes secundarios a la carga anticolinérgica presente. Los efectos farmacológicos incluyen miosis, broncoconstricción, hipersalivación, debilidad muscular y sudoración (en los animales con glándulas sudoríparas). A dosis altas, puede ocurrir una crisis colinérgica y se pueden observar convulsiones, bradicardia, taquicardia, asistolia, náuseas, vómitos, diarrea, bloqueo neuromuscular despolarizante, edema pulmonar y parálisis respiratoria.

Seguridad en reproducción y lactancia

Hay poca información disponible, pero sería de esperar que la fisostigmina atraviese la placenta. Se han observado efectos teratogénicos (conductuales, bioquímicos y metabólicos) en estudios llevados a cabo en ratones. Se deben evaluar los posibles riesgos del uso de la fisostigmina durante la preñez vs los posibles beneficios. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si la fisostigmina ingresa en la leche, pero es poco probable que represente mucho riesgo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis o la toxicidad aguda pueden poner en peligro la vida del animal (véase Efectos adversos); sin embargo, debido a la corta duración de los efectos, los cuidados de sostén pueden ser todo lo necesario. El tratamiento de la toxicidad aguda grave incluye ventilación mecánica, aspiración bronquial repetida y administración IV de atropina. Véase la monografía Atropina para las dosis en caso de toxicidad colinérgica. Puede ser necesario repetir la administración de atropina. La pralidoxima (2-PAM) puede ser útil para revertir los efectos a nivel de los ganglios y el músculo esquelético. Véase la monografía Pralidoxima para obtener más información. Un centro de control de intoxicación animal puede ser de ayuda para el manejo del caso.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fisostigmina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ÉSTERES COLINÉRGICOS (betanecol, carbacol, metacolina) U organofosforados. La fisostigmina puede causar efectos adversos aditivos.
- SUCCINILCOLINA. La fisostigmina (en altas dosis) puede causar fasciculaciones musculares o bloqueo despolarizante (en dosis muy altas), lo que puede ser aditivo para los efectos de los bloqueantes neuromusculares como la succinilcolina.

Consideraciones de laboratorio

No fueron observadas.

Posologías

CANINOS:

a) Para revertir temporariamente los efectos sobre el SNC por intoxicación con ivermectina, y contribuir al diagnóstico: 1 mg (dosis total) IV (Mealey, 2006).

- b) Para revertir temporariamente los efectos sobre el SNC por intoxicación con ivermectina y contribuir al diagnóstico: 1 mg (dosis total) cada 12 horas IV. Puede revertir el coma inducido por la ivermectina durante 30-90 minutos. En los pacientes comatosos, no parece provocar convulsiones, pero se puede observar una actividad similar a éstas en los pacientes que sólo presentan ataxia leve y confusión (Estrada, 2002).
- c) Prueba de provocación para la narcolepsia/cataplexia cuando la prueba de alimentación (10 porciones de alimento muy sabroso que al perro le guste mucho colocadas en una fila y separadas por 30-60 cm; los perros afectados tardarán 2 minutos o más para comer todas las porciones de alimento y tendrán varios ataques) no fue exitosa: fisostigmina a 0,025 mg/kg IV, esperar 9-15 minutos y observar la respuesta a los estímulos (prueba del alimento o similar). Si los signos clínicos no aparecen se puede tratar con una dosis más alta (0,05 mg/kg), con el mismo procedimiento antes descrito. Se pueden hacer posteriores pruebas con dosis de 0,075 mg/kg y 1 mg/kg, siguiendo el procedimiento. El aumento de la gravedad de los signos, que pueden persistir durante 15-45 minutos en respuesta al estímulo, es indicativo de cataplexia/narcolepsia (Schell, 2003b).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI)

- a) Prueba de provocación para el diagnóstico de cataplexia o narcolepsia: una dosis de 0,05-0,1 mg/kg IV lenta precipitará un ataque catapléctico a los 3-10 minutos posadministración en un caballo afectado. Los efectos desfavorables pueden incluir cólico o estimulaciones colinérgicas (Andrews y Matthews, 2004).
- b) Prueba de provocación para el diagnóstico de cataplexia o narcolepsia: 0,06-0,08 mg/kg IV. La falta de una respuesta positiva no descarta el diagnóstico de narcolepsia. Puede producir diarrea y se aconseja tener cautela, ya que en los caballos puede provocar cólico (Mayhew, 2005b).

BOVINOS:

a) Para revertir los efectos de la intoxicación con espuela de caballero (*Delphinium barbeya*): 0,04-0,08 mg/kg IV rápida; puede ser necesario repetir la aplicación (Pfister, Panter y col., 1994).

Controles

- Se requiere la supervisión directa del paciente para controlar los posibles efectos adversos.
- Frecuencia cardíaca, presión sanguínea; controlar el ritmo cardíaco si la frecuencia cardíaca es anormal.

Información al cliente

■ Este medicamento debe ser administrado en un ambiente donde el veterinario pueda realizar una supervisión directa.

Química/Sinónimos

El salicilato de fisostigmina se hace a partir del extracto de las semillas de la planta *Physostigma venenosum* (haba de Calabar). Se presenta como cristales o polvo cristalino blanco, brillante e inodoro. En caso de exposición al calor, la luz, el aire o trazas de metales durante largo período de tiempo desarrolla un tinte rojizo. Un gramo es soluble en 75 ml de agua y 16 ml de alcohol. El producto inyectable tiene un pH de 3,5-5.

El salicilato de fisostigmina también se conoce como salicilato de eserina, monosalicilato de fisostigmina y *Anticholium*[®].

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable (ampollas) debe ser guardado a temperaturas por debajo de 40 °C (de preferencia entre 15 y 30 °C). Protegerlo de la acción de la luz y el congelamiento. La fisostigmina aprobada para uso humano puede ser suministrada por vía IV sin diluir. Puede administrarse en el sitio "Y" o en el "chupete" de una guía para administración IV, pero no debe agregarse a soluciones IV. La aplicación IM (aunque no aprobada) se realiza con frecuencia en las personas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fisostigmina, salicilato de (inyectable): 1 mg/ml en ampollas con 2 ml; también contiene alcohol benzílico al 2% y metabisulfito sódico al 0,1%; *Antilirium*® (Forest); genérico; (Rx).

FITONADIONA VITAMINA K,

Mephyton®

ANTÍDOTO, VITAMINA LIPOSOLUBLE

Conideraciones al recetar

- ▶ Usada para el tratamiento de la intoxicación con rodenticidas anticoagulantes, la intoxicación con dicumarol asociada a la ingestión de trébol dulce en rumiantes, la intoxicación con sulfaquinoxalina y los procesos hemorrágicos relacionados con la formación defectuosa de los factores coagulantes dependientes de la vitamina K.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad; no corrige la hipoprotrombinemia debido a daño hepatocelular.
- ▶ Efectos adversos: reacciones anafilactoideas después de la administración IV; el uso IM puede producir sangrado agudo por el sitio de inyección durante los estadios iniciales del tratamiento. Las inyecciones SC y la formulación oral pueden ser absorbidas escasamente y con lentitud en los animales hipovolémicos.
- ▶ Pueden requerirse de 6-12 horas para ver el efecto.
- Se recomienda el uso de agujas de pequeño calibre cuando el producto será inyectado por vía SC o IM.

Usos/Indicaciones

El principal uso de la fitonadiona es para el tratamiento de la intoxicación por rodenticidas anticoagulantes. También se emplea en el tratamiento de la intoxicación con dicumarol asociada con la ingestión de trébol dulce en rumiantes, la intoxicación con sulfaquinoxalina y en los procesos hemorrágicos relacionados con la formación defectuosa de los factores coagulantes dependientes de la vitamina K.

Farmacología/Acciones

La vitamina K, es necesaria para la síntesis de los factores de la

coagulación II, VII, IX y X en el hígado. Se cree que la vitamina K. está involucrada en la carboxilación de los precursores inactivos de estos factores para formar compuestos activos.

Farmacocinética

La fitonadiona se absorbe a través del tracto gastrointestinal en los animales monogástricos por medio de los linfáticos intestinales, pero sólo en presencia de sales biliares. La absorción oral de la fitonadiona puede aumentar significativamente cuando ésta se administra junto con alimento grasoso. La biodisponibilidad relativa de la droga se incrementa 4-5 veces en los perros que reciben la dosis junto con alimento enlatado. Después de la administración oral, el aumento de los factores de la coagulación puede demorarse hasta 6-12 horas.

En las personas, la droga suministrada por vía oral puede ser absorbida con mayor rapidez que la administrada por vía SC.

La fitonadiona puede concentrarse en el hígado durante un corto período de tiempo, pero no se almacena en cantidad apreciable en ese órgano ni en otros tejidos. Solo pequeñas cantidades de la droga atraviesan la placenta en las hembras preñadas. La fitonadiona exógena ingresa en la leche. La eliminación de la vitamina K, no está bien comprendida.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Muchos veterinarios consideran que el uso IV de la fitonadiona está contraindicado debido al aumento del riesgo de anafilaxis, y si bien esta vía se emplea en medicina humana y en varios esquemas de dosificación delineados a continuación (véase Posologías), la FDA ha advertido que ésta debe evitarse. No obstante, en medicina humana se recomienda la administración IV (con cautela) para la hemorragia grave asociada con muy elevado INR. La fitonadiona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquier componente de su formulación.

La vitamina K no corrige la hipoprotrombinemia causada por daño hepatocelular.

Efectos adversos

Se ha informado el desarrollo de reacciones anafilactoideas posadministración IV de la vitamina K1; usar con mucho cuidado (véase Contraindicaciones). La administración IM puede producir un sangrado agudo desde el sitio de invección durante los estadios iniciales del tratamiento. Cuando el producto va a ser utilizado por vía IM o SC se recomienda el uso de agujas de pequeño calibre. Si se administra por vía SC u oral, podría absorberse en forma deficiente o con lentitud en los animales con hipovolemia.

Debido a que se pueden requerir 6-12 horas después de la administración de la fitonadiona para que los nuevos factores de coagulación se sinteticen, cuando éstos se necesitan con urgencia, deben ser provistos a través de la administración de productos derivados de la sangre.

Seguridad en reproducción y lactancia

La fitonadiona atraviesa la placenta sólo en pequeñas cantidades, pero su seguridad no ha sido documentada en los animales preñados. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La vitamina K se excreta en la leche materna pero es poco probable que tenga efectos negativos sobre la cría en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La fitonadiona es relativamente atóxica y es poco probable que se produzcan signos clínicos de toxicidad después de una sola sobredosis. No obstante, véase la sección Efectos adversos para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fitonadiona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIBIÓTICOS ORALES. Aunque la administración a largo plazo de antibióticos no debe tener un efecto significativo en la absorción de la fitonadiona, estas drogas pueden disminuir el número de bacterias productoras de vitamina K en el intestino.
- VASELINA. La administración concomitante de vaselina por vía oral puede reducir la absorción de vitamina K administrada por la misma vía.
- WARFARINA. Como sería de esperar, la fitonadiona antagoniza los efectos anticoagulantes de la cumarina (y de los agentes de la indanediona). Hay muchas drogas que pueden prolongar o aumentar los efectos de los anticoagulantes y antagonizar algunos de los efectos terapéuticos de la fitonadiona, incluyendo: fenilbutazona, aspirina, cloranfenicol, sulfonamidas, diazóxido, alopurinol, cimetidina, metranidazol, esteroides anabólicos, eritromicina, ketoconazol, propranolol y drogas tiroideas.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia hepática aguda.

a) 1-5 mg/kg oral o SC cada 24 horas (Rosanski, 2002).

Para la intoxicación con rodenticidas anticoagulantes:

- a) En caso de ingestión conocida de warfarina, fumarina, pindona o valona: 1 mg/kg oral, 1 vez por día, durante 4-6 días. En caso de ingestión conocida de bromadiolona o brodifacum: 2,5 mg/kg oral, 1 vez por día, usualmente durante 2-3 semanas (se desconoce la duración de la bromadiolona).
 - En caso de ingestión conocida de difacinona o clorfacinona: 2,5-5 mg/kg oral durante 3-4 semanas.
 - Nota: dosis y duración de tratamiento usuales; emplear la vía oral (con una cucharadita de alimento enlatado para caninos) si el animal no presenta vómitos; de lo contrario se prefiere la vía SC, en lugar de la IV. El tratamiento debe continuar por tanto tiempo como el rodenticida esté inhibiendo el reciclado de la vitamina K, epóxido (Felice y Murphy, 1995).
- b) Para casos agudos: manejar al animal con suavidad. Evitar las inyecciones IM; realizar una transfusión con sangre entera fresca (10-20 ml/kg IV, primero rápido y luego a 20 gotas/minuto). Administrar oxígeno si hay hipoxia; cuando el paciente está disneico, considerar realizar una radiografía y una toracocentesis en busca de una hemorragia intratorácica. Luego, administrar la fitonadiona según lo descrito a continuación.

Para los casos agudos: administrar la fitonadiona a 2-3 mg/kg SC cada 12 horas para los perros grandes y 5 mg/kg SC cada 12 horas para los perros pequeños y los gatos. Repetir hasta que los tiempos de coagulación sean normales. Seguir con fitonadiona por vía oral a 2,5-3 mg/kg oral divididos en 3 tomas diarias, durante 4-6 días, si se trata de cumarínicos de corta acción (por ej., warfarina), o hasta 30 días en el caso de agentes de larga acción (Grauer y Hjelle, 1988).

■ CONEJOS, ROEDORES Y PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres y cobayos: 1-10 mg/kg IM (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Para la intoxicación con rodenticidas anticoagulantes:

- a) Comenzar con 0,5-2,5 mg/kg IV en dextrosa al 5% en agua a una velocidad de 10 mg/minuto. Las dosis siguientes pueden ser administradas por vía IM o SC. Los agentes de segunda generación pueden requerir 3-4 semanas de tratamiento (Bailey, 1986b).
- b) 0,5-2,5 mg/kg IM; cuando es necesario usar la vía IV (evitarla si es posible), diluirla en solución salina o dextrosa al 5% en agua/solución salina y darla muy lentamente (no exceder los 5 mg/minuto) (Upson, 1988).
- c) Para la hipoprotrombinemia aguda con hemorragia: 0,5-2,5 mg/kg IV, no exceder los 10 mg/minuto en los animales adultos y 5 mg/minuto en los recién nacidos y los animales muy jóvenes.

Para la hipoprotrombinemia no aguda: 0,5-2,5 mg/kg IM o SC (Instrucciones en el prospecto; *Veda-K1*® - Vedco).

Para la intoxicación con trébol dulce (dicumarol):

 a) Administrar sangre, si es necesario, y luego la fitonadiona (1 mg/kg IV o IM); repetir 2-3 veces por día, durante 2 días (Osweiler y Ruhr, 1986).

EQUINOS:

Para la intoxicación con warfarina (o compuestos relacionados):

- a) 500 mg SC cada 4-6 horas hasta que el tiempo de protrombina retorne a valores normales. Puede ser necesario administrar sangre entera y plasma fresco durante la etapa inicial del tratamiento (Byars, 1987).
- b) 0,5-2,5 mg/kg IM; cuando es necesario usar la vía IV (evitarla si es posible) diluirla en solución salina o dextrosa al 5% en agua/solución salina y administrarla muy lentamente (no exceder los 5 mg/minutos) (Upson, 1988).

PORCINOS:

Para la intoxicación con warfarina (o compuestos relacionados):

a) 0,5-2,5 mg/kg IM; si es necesaria la administración IV (evitarla si es posible), diluirla en solución salina o dextrosa al 5% en agua/solución salina y administrarla muy lentamente (no exceder los 5 mg/minuto) (Upson, 1988).

OVINOS Y CAPRINOS:

Para la intoxicación con warfarina (o comuestos relacionados):

a) 0,5-2,5 mg/kg IM; si es necesario usar la vía IV (evitarla si es posible), diluirla en solución salina o en dextrosa al 5% en agua/solución salina y administrarla muy lentamente (no exceder los 5 mg/minutos) (Upson, 1988).

AVES:

Para desórdenes hemorrágicos:

- a) 0,25-0,5 ml/kg IM del producto inyectable a 10 mg/ml. Se utiliza comúnmente antes de una cirugía en la que se anticipa una hemorragia (McDonald, 1989).
- b) 0,2-2,5 mg/kg IM según sea necesario; por lo general, sólo se requieren 1-2 aplicaciones. También puede ser utilizada de manera profiláctica cuando se administran amprolio y sulfas (Clubb, 1986).

Controles

- Eficacia clínica (ausencia de hemorragia).
- Tiempo de protrombina (TP) en un paso; INR.

Información al cliente

- Debido a que la eliminación de algunos de los rodenticidas anticoagulantes del cuerpo puede llevar varias semanas, los clientes deben ser aconsejados sobre la importancia de continuar administrando la droga (fitonadiona) por tanto tiempo como ha sido prescrita o podría ocurrir una recaída del cuadro hemorrágico.
- A menos que se den instrucciones diferentes, la fitonadiona debe ser administrada por vía oral junto con el alimento, preferiblemente con alto contenido graso.
- Durante el tratamiento, los animales deben mantenerse tranquilos en el hogar o la clínica.

Química/Sinónimos

La fitonadiona es un derivado de la naftoquinona de naturaleza idéntica a la vitamina K₁ que se presenta como un líquido viscoso, transparente, amarillo a ámbar. Es insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol y soluble en lípidos.

La fitonadiona también se conoce como metilpitilnaftoquinona, piloquinona, fitomenadiona, vitamina K₁, AmTech®, Glakay®, Aqua-Mephyton®, K1®, K-Caps®, K-Chews®, K-Ject®, KP®, Kanakion®, Kanavit®, Kavit®, Kaytwo®, Kaywan®, Kenadion®, Konakion®, Konakion Novum®, Mephyton®, Pertix-Solo®, Veda-K1®, Vikatron®, Vita-Jec® o Vitamon K®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La fitonadiona debe ser protegida de la luz en todo momento, ya que es muy sensible a su acción. Si se la usa como infusión IV, el contenedor debe ser cubierto con un material opaco. Las tabletas y las cápsulas deben ser almacenadas en envases bien cerrados y resistentes al paso de la luz.

Debido a que la mayoría de los veterinarios consideran que la fitonadiona está contraindicada para uso IV, consultar con referencias especializadas o con un farmacéutico para la obtención de información más específica acerca de la compatibilidad de la fitonadiona con otros agentes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Fitonadiona (cápsulas orales): 25 mg; K-Caps® (Butler), Veda-K1® Capsules (Vedco), Veta-K1® (Bimeda), Vitamin K1 (Phoenix Pharmaceutical, RXV); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos. Fitonadiona (cápsulas orales): 50 mg; Vitamin K1 Double Strenght® (Phoenix); (Rx) Aprobado para su uso en perros.

Fitonadiona (tabletas masticables): 25 mg y 50 mg; Vitamin K_1 Chewable® (V.E.T.), Vitamin K1 Chewablet® (Pala-Tech), K-Chews® (Butler); (Rx). Estos productos pueden ser utilizados en perros y gatos.

Fitonadiona (solución coloidal acuosa para inyección): 10 mg/ml en frascos de 30 ml y 100 ml; AmTech® $Vitamin K_1$ (IVX), K-ject® (Butler), Veda- K_1 ® Injection (Vedco), Vita-Jec® (RXV), $Vitamin K_1$ (Vet Teck, Bimeda, Neogen, Phoenix Pharmaceutical), (Rx). Aprobado para su uso en perros, gatos, bovinos, equinos, porcinos, ovinos y caprinos. No se han expresado tiempos de retiro.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fitonadiona (tabletas): 5 mg; Mephyton® (Merck); (Rx).

Fitonadiona (inyectable en emulsión): 2 mg/ml (solución coloidal

acuosa) y 10 mg/ml en ampollas de 0,5 ml y 1 ml; genérico (Hospira); (Rx).

FLAVOXATO, CLORHIDRATO DE

Urispas®

BLOQUEANTE PARASIMPÁTICO; ANTIESPASMÓDICO URINARIO

Consideraciones al recetar

- Medicación alternativa para el tratamiento de la hiperespasticidad del detrusor (vejiga hiperactiva; incontinencia de urgencia) en los perros.
- ▶ No se emplea con frecuencia; es poca la información relacionada con su uso en veterinaria.
- ▶ El efecto adverso más probable es debilidad.

Usos/Indicaciones

El flavoxato puede ser considerado para el tratamiento de los perros con hiperespasticidad del detrusor (vejiga hiperactiva, incontinencia de urgencia).

Farmacología/Acciones

El flavoxato tiene efecto relajante directo sobre el músculo liso y efectos muscarínicos.

Farmacocinética

No se ha encontrado información respecto a perros o gatos. En las personas, el inicio de acción del fármaco se produce en 1 hora con efecto máximo a las 2 horas posteriores a la administración. El 57% de la dosis se excreta por orina dentro de las 24 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El flavoxato está contraindicado en las personas con obstrucción pilórica o duodenal, lesiones intestinales obstructivas o íleo, acalasia, hemorragia gastrointestinal o uropatías obstructivas a nivel del tracto urinario inferior. Debe ser administrado con cuidado en los pacientes con sospecha de glaucoma.

Efectos adversos

La debilidad es el efecto adverso más probable en los perros tratados con esta droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

En los animales de laboratorio, dosis de hasta 34 veces la recomendada (para las personas) no demostraron peligro para los fetos ni afectaron la fertilidad. En las personas la FDA clasificó a esta droga como categoría \boldsymbol{B} para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche. Usar con cuidado en las madres en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} oral aproximada en ratas y ratones es 4300 mg/kg y 1800 mg/kg, respectivamente.

Interacciones medicamentosas

No se han encontrado interacciones medicamentosas significativas asociadas con el flavoxato; sin embargo, el uso concomitante con drogas anticolinérgicas pueden causar efectos aditivos.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna a considerar.

Posologías

CANINOS:

Para disminuir la contractilidad de la vejiga:

a) 100-200 mg/perro oral cada 6-8 horas (Bartges, 2006a).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (los más probables son gastrointestinales).
- Controlar, de manera ocasional, hemograma completo y creatinina para descartar la posibilidad de neutropenia o disfunción renal, cuando se usa esta droga a largo plazo.

Información al cliente

■ El producto puede causar debilidad o cambios en el nivel de actividad de los perros tratados; si esto se transforma en un problema, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de flavoxato es un polvo cristalino blanco o casi blanco. Es poco soluble en agua o alcohol.

El flavoxato puede también ser conocido como: AK 123 o Rec 7-0040. Un nombre comercial común es *Urispas*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de flavoxato deben ser guardadas a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Flavoxato, clorhidrato de (en tabletas recubiertas): 100 mg; *Urispas*® (Ortho-McNeil); genérico (Global); (Rx).

FLORFENICOL

NuFlor®

ANTIBIÓTICO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico de amplio espectro aprobado para su uso en bovinos, porcinos y peces, aunque también puede ser empleado en otras especies (por ej., perros y gatos).
- Contraindicaciones: no dar por vía IV a terneras destinadas a faena o a bovinos en edad reproductora (según el fabricante).
- Efectos adversos en bovinos: anorexia, disminución del consumo de agua, diarrea, reacciones en el sitio de inyección (puede provocar la pérdida de pelo); la inyección IM puede ser dolorosa en los pequeños animales.
- Los tiempos de retiro previo a la faena dependen de la vía de administración (por vía IM son más cortos que por vía SC).

Usos/Indicaciones

La droga está aprobada para su uso sólo en bovinos (en los EE.UU.) para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina asociada con *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Haemophilus somnus*.

Debido a que el florfenicol tiene actividad contra un amplio rango de microorganismos (por ej., *Mycoplasma*) puede también ser útil para el tratamiento de otras infecciones en bovinos (u otras especies), pero los datos específicos son limitados.

Farmacología/Acciones

Al igual que el cloranfenicol, el florfenicol es un antibiótico de amplio espectro con actividad contra muchas bacterias. Actúa uniéndose al ribosoma 50S, con lo cual inhibe la síntesis proteica bacteriana.

Farmacocinética

Después de la inyección IM en los bovinos, aproximadamente el 79% de la dosis está biodisponible. La droga parece distribuirse bien por todo el cuerpo, incluso alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo. En los bovinos, el volumen de distribución es de unos 0,7 L/kg y sólo el 13% de la dosis se une a las proteínas séricas. La vida media sérica promedio es 18 horas, pero existe una amplia variación entre pacientes.

En los perros, el florfenicol se absorbe escasamente después de la inyección SC y tiene una vida media de eliminación inferior a las 5 horas. La administración oral produce una buena biodisponibilidad (95%) pero se elimina con rapidez (vida media de eliminación 1,25 horas).

En los gatos, en cambio, la absorción es buena cuando se utiliza una solución de 100 mg/ml por vía IM u oral, y la vida media de eliminación es inferior a 5 horas. El tiempo durante el cual se mantuvo por encima de la concentración inhibitoria mínima de 2 mg/ml fue 12 horas para la vía IM y 18 horas para la oral; y para la concentración inhibitoria mínima de 8 mg/ml, fue 10 horas para la vía IM y 6 horas para la oral, en los gatos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No hay contraindicaciones mencionadas en el prospecto del producto; véanse Información al cliente (para advertencias sobre residuos) y Seguridad en reproducción y lactancia. **Precaución**: no dar por vía IV.

Efectos adversos

Las reacciones adversas transitorias observadas en bovinos incluyen anorexia, disminución del consumo de agua o diarrea. Pueden ocurrir reacciones en el sitio de inyección, lo que puede provocar la pérdida de pelo. Las reacciones pueden ser más graves si la inyección se aplica en otro lugar que no sea el cuello.

Cuando se usa en otras especies mamíferas, son posibles los efectos gastrointestinales, incluyendo diarreas graves.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad o los efectos de la droga cuando ésta se emplea en bovinos o porcinos reproductores durante la preñez o la lactación son desconocidos, y los fabricantes mencionan que la droga no debe usarse en bovinos en edad reproductiva o porcinos para servicio.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En estudios toxicológicos en los que terneros para engorde fueron inyectados con dosis de hasta 10 veces la recomendada, se obervaron los efectos adversos antes mencionados, junto con un aumento de las enzimas séricas. Estos efectos fueron transitorios en la mayoría de los animales. Los estudios de dosificación estándar a largo plazo (43 días) mostraron disminución transitoria en el consumo de alimento, pero no se observaron efectos negativos a largo plazo.

Interacciones medicamentosas

No se encontraron interacciones medicamentosas específicas para el florfenicol, pero su comportamiento puede ser similar al del cloranfenicol. Si es así, el florfenicol podría antagonizar la actividad bactericida de las penicilinas o los aminoglucósidos. Este antagonismo no ha sido demostrado in vivo y estas combinaciones han sido usadas con éxito muchas veces en situación clínica. Otros antibióticos que se unen a la subunidad ribosomal 50S de la bacteria susceptible (eritromicina, clindamicina, lincomicina, tilosina, etc.) podrían antagonizar la actividad del cloranfenicol o viceversa, pero la importancia clínica de esta posible interacción no ha sido determinada. Para conocer otras interacciones medicamentosas que el florfenicol puede compartir con el cloranfenicol, véanse la monografía Cloranfenicol u otras fuentes de información.

Posologías

BOVINOS:

a) Para el tatamiento de la enfermedad respiratoria bovina: 20 mg/kg IM (sólo en los músculos del cuello); repetir en 48 horas. Como alternativa, se puede realizar una sola aplicación de 40 mg/kg SC (en el cuello). Nota: 20 mg/kg es igual a 3 ml del producto inyectable cada 45 kg de peso del animal. No exceder 10 ml por cada sitio de inyección (Prospecto del producto; Nuflor® - Schering Plough).

CANINOS:

a) Para infecciones sistémicas susceptibles (bacterianas o rickettsiales) cuando se desea evitar el potencial mielotóxico (en personas o animales) del cloranfenicol: 20 mg/kg IM cada 8 horas durante 3-5 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

■ FELINOS

a) Para infecciones sistémicas susceptibles (bacterianas o rickettsiales) cuando se desea evitar el potencial mielotóxico (en personas o animales) del cloranfenicol: 22 mg/kg IM u oral cada 12 horas durante 3-5 días (nota: la formulación oral no está disponible, pero la solución dada a gatos por vía oral en forma experimental fue bien absorbida) (Green, Hartmann y col., 2006).

OVINOSY CAPRINOS:

 a) Para el complejo respiratorio en chivos: 20 mg/kg 1 vez por día (no se especifíca la vía; se asume que es IM) durante 2 días (de la Concha, 2002).

PORCINOS:

a) Para la enfermedad respiratoria porcina: en el agua, a una concentración de 400 mg/3,8 L (100 ppm). Usar como única fuente de agua de bebida durante 5 días. Para hacerlo en un tanque cisterna, agregar 3,8 L de producto en 486,5 L de agua (proporción 0,8%) (Información en el prospecto del producto; NuFlor® Concentrate Solution - Schering Plough).

Controles

- Eficacia clínica.
- Reacciones en el sitio de reacción.

Información al cliente

- Advertencia sobre residuos: cuando se administra en la forma aprobada, el tiempo de retiro para bovinos previo a la faena es 28 días posinyección, si se usó la vía IM, y 38 días si se empleó la vía SC. En el cerdo, cuando se administra en el agua de bebida, el tiempo de retiro es 16 días.
- No usar en vacas lecheras de 20 meses de edad o más.

- No se ha establecido un tiempo de retiro en los terneros prerrumiantes. No usar en terneros destinados a faena.
- No dar por vía IV.

Química/Sinónimos

El florfenicol, un análogo fluorado del tiamfenicol, está disponible en el comercio como una solución invectable de color amarillo claro a pajizo, la cual también contiene n-etil-2-pirolidona, propilenglicol y polietilenglicol.

El florfenicol también se conoce como Sch-25298 y NuFlor®.

Almacenamiento/Estabilidad

El florfenicol inyectable debe ser almacenado a 2-30 °C. La solución oral (para porcinos) debe ser almacenada entre los 2 y los 26 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Florfenicol (inyectable): 300 mg/ml en frascos multidosis con 100 ml, 200 ml y 500 ml; NuFlor® (Schering-Plough); (Rx). Aprobado para su uso en bovinos (véase Información al cliente para advertencia sobre residuos). Tiempo de retiro previo a la faena (a la dosis aprobada): 28 días para la vía IM; 38 días para la vía SC. No usar en vacas lecheras de 20 meses de edad o más. No se ha establecido el tiempo de retiro en los terneros prerrumiantes. No usar en terneros destinados a faena.

Florfenicol al 2,3 % (23 mg/ml), solución concentrada en frascos con 2,2 L. NuFlor® Concentrate Solution (Schering-Plough); (Rx) Aprobado para su uso en porcinos; tiempo de retiro previo a la faena (a la dosis aprobada): 16 días.

Hay productos con florfenicol para agregar al alimento de siluros o salmónidos (Aquaflor®) y también de cerdos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

FLUCITOSINA

Ancobon®

ANTIFÚNGICO

Consideraciones al recetar

- Antifúngico usado en combinación (para reducir el desarrollo de resistencia).
- ▶ Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga.
- Extremo cuidado: deterioro de la función renal, mielosupresión preexistente, enfermedades hematológicas o en aquellos pacientes que están recibiendo otra droga mielosupresora.
- Precaución: enfermedad hepática.
- ▶ Efectos adversos: los más comunes son las alteraciones gastrointestinales; es posible el desarrollo de mielosupresión dependiente de la dosis, erupción y salpullido cutáneos (principalmente en el escroto y el plano nasal en los perros), ulceración oral, aumento de las enzimas hepáticas, y efectos sobre el SNC en los gatos.
- Los perros pueden no tolerar el tratamiento durante más de 10-14 días.
- ▶ Es teratogénico para las ratas.

Usos/Indicaciones

La flucitosina es principalmente activa contra cepas de Cryptococcus y Candida. Cuando se usa sola se puede desarrollar resistencia a la flucitosina bastante rápido, en particular con Cryptococcus. Debido a que ingresa relativamente bien en el SNC, ha sido usada en combinaciones para el tratamiento de la criptococosis del SNC. Algunos casos de cromoblastosis subcutánea y sistémica también pueden responder a la flucitosina. La droga puede tener una eficacia sinergística cuando se la usa junto con anfotericina B. Desde un punto de vista clínico, se la emplea principalmente con anfotericina B en el tratamiento de la criptococosis.

Farmacología/Acciones

La flucitosina ingresa en las células fúngicas donde es desaminada por la citosina desaminasa a fluorouracilo. Éste actúa como un antimetabolito al competir con el uracilo, interfiriendo de esta forma con el metabolismo de la pirimidina y eventualmente con la síntesis del ARN y las proteínas. Se piensa que la flucitosina es convertida en ácido fluorodesoxiuredílico que inhibe la síntesis del timidilato y, por último, la del ADN.

En las células humanas, la citosina desaminasa no parece estar presente o tiene mínima actividad. Aparentemente, las ratas metabolizan parte de la droga a fluorouracilo, lo que puede explicar los efectos teratogénicos observados en esta especie. No está claro cuánta actividad de la citosina desaminasa poseen las células de los perros y los gatos.

Farmacocinética .

La flucitosina se absorbe bien después de la administración oral. La velocidad, pero no la extensión, de la absorción disminuirá si se da el producto junto con alimento.

Este fármaco se distribuye bien por todo el cuerpo. La concentración en el líquido cefalorraquídeo puede alcanzar al 60-100% de la encontrada en el suero. En las personas sanas, el volumen de distribución es de 0,7 L/kg, aproximadamente. Sólo alrededor del 2-4% de la droga se une a las proteínas plasmáticas. Se desconoce si se distribuye en la leche.

La flucitosina absorbida se excreta básicamente sin cambios por orina a través de filtración glomerular. En las personas, la vida media es de alrededor de 3-6 horas en pacientes con función renal normal, pero puede estar significativamente prolongada en aquellos con disfunción renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La flucitosina está contraindicada en los pacientes hipersensibles a

Debe ser utilizada con extrema cautela en los pacientes con deterioro de la función renal. Algunos veterinarios recomiendan controlar los niveles séricos de la droga en estos pacientes y ajustar la dosis (o el intervalo de dosificación) para mantener los niveles séricos en menos de 100 µg/ml. Un clínico (Macy, 1987) aconseja dividir la dosis de flucitosina por el nivel sérico de creatinina cuando se desarrolla un cuadro azotémico.

La flucitosina se debe administrar con mucho cuidado en pacientes con mielosupresión preexistente, enfermedades hematológicas o en aquellos que están recibiendo otras drogas mielosupresoras. También debe ser usada con precaución (aumentando los controles) en los pacientes con enfermedad hepática.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). Otros posibles efectos adversos incluyen mielosupresión dependiente de la dosis (anemia, leucopenia, trombocitopenia), erupción y salpullidos cutáneos principalmente en el escroto y el plano nasal (en los perros), ulceración oral y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas. Los perros que están recibiendo flucitosina desarrollan con frecuencia una grave reacción farmacológica dentro de los 10-14 días de tratamiento.

Se ha informado el desarrollo de conducta aberrante y convulsiones en un gato sin infección concurrente en el SNC, después del uso de flucitosina. Hay informes anecdóticos sobre el desarrollo de necrólisis epidérmica tóxica en felinos tratados con esta droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

La flucitosina ha causado efectos teratogénicos en ratas. Debe ser usada en animales preñados sólo cuando los beneficios del tratamiento superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si esta droga se excreta en la leche. Debido al posible desarrollo de reacciones adversas importantes en las crías lactantes, considerar el uso de un sustituto lácteo.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontraron consideraciones específicas sobre la flucitosina. En caso de una sobredosis importante se sugieren los procedimientos de vaciamiento intestinal y la administración de carbón activado y catárticos, a menos que éstos estén contraindicados.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo flucitosina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANFOTERICINA B. Cuando se usan ambas drogas juntas se ha demostrado sinergismo in vitro contra *Cryptococcus* y *Candida*. Sin embargo, si la anfotericina B induce disfunción renal, la toxicidad de la flucitosina puede aumentar por acumulación de la droga. Si se desarrolla toxicidad renal clínicamente significativa, podría ser necesario el ajuste de la dosis de la flucitosina.

Consideraciones de laboratorio

Cuando se determina el nivel sérico de la creatinina usando el analizador *Ektachem*® podrían observarse falsas elevaciones, si los pacientes están recibiendo flucitosina.

Posologias

CANINOS:

Para la criptococosis:

- a) 25-50 mg/kg 4 veces por día, oral, durante un mínimo de 6 semanas; con anfotericina B (0,5 mg/kg IV 3 veces por semana, durante un mínimo de 4-5 semanas, hasta alcanzar una dois acumulada de 4 mg/kg (véase la monografía Anfotericina B para más información) (Noxon, 1989).
- b) Flucitosina: 150-175 mg/kg oral dividida en 3-4 tomas diarias, junto con anfotericina B (0,15-0,4 mg/kg IV 3 veces por semana). Cuando la dosis total de anfotericina B alcanza los 4-6 mg/kg, comenzar con el esquema de mantenimiento de la anfotericina B a 0,15-0,25 mg/kg IV 1 vez al mes, con flucitosina a la dosis antes mencionada, o con

- ketoconazol a 10 mg/kg oral 1 vez por día o en 2 tomas diarias (Greene, O'Neal y Barsanti, 1984).
- c) 50-75 mg/kg oral cada 8 horas; el tratamiento requiere 1-12 meses. Se debe administrar junto con un agente antifúngico azol o polieno (Malik, Krockenberger y co.l, 2006).

Para la candidiasis/candiuria:

- a) Para un tratamiento agresivo: después de corregir los factores de predisposición identificables, alcalinizar la orina a un pH superior a 7,5 administrando bicarbonato de sodio por vía oral. Luego, dar flucitosina a 67 mg/kg oral cada 8 horas. Reducir la dosis si el paciente tiene insuficiencia renal (Polzin y Osborne, 1985).
- b) Para la candidiasis: 25-50 mg/kg oral cada 6 horas o 50-65 mg/kg oral cada 8 horas durante 42 días. Se debe administrar junto con un agente antifúngico azol o polieno (Greene v Watson, 1998).

FELINOS:

Para la criptococosis:

- a) Como una alternativa al tratamiento con ketoconazol: flucitosina a 200 mg/kg/día oral dividida cada 6 horas, junto con anfotericina B (0,25 mg/kg en 30 ml de dextrosa al 5% en agua, dada IV en 15 minutos, cada 48 horas; véase la monografía Anfotericina B para más información). Continuar el tratamiento durante 3-4 semanas, una vez que los signos clínicos se hayan resuelto y no se puedan recuperar microorganismos (Legendre, 1989).
- b) 25-50 mg/kg 4 veces por día oral, durante un mínimo de 4-6 semanas; junto con anfotericina B (0,25 mg/kg IV 3 veces por semana, durante un mínimo de 3-4 semanas; véase la monografía Anfotericina B para más información) (Noxon, 1989).
- c) Flucitosina a 30 mg/kg oral cada 6 horas o 50 mg/kg oral cada 8 horas, o 75 mg/kg oral cada 12 horas. Los gatos de 3,5 kg o más deben recibir 250 mg totales cada 6-8 horas. Debe ser administrada junto con un antifúngico polieno (anfotericina B) o azol. El tratamiento requiere 1-9 meses (Malik, Krockernberger y col., 2006).

Para la candidiasis/candiuria:

a) Para la candidiasis: 25-50 mg/kg oral cada 6 horas, o 50-65 mg/kg oral cada 8 horas durante 42 días. Debe ser dada junto con un antifúngico polieno o azol (Greene y Watson, 1998).

AVES:

Para infecciones fúngicas susceptibles:

- a) En psitácidos: 250 mg/kg 2 veces por día como alimentación forzada. Puede ser usada durante períodos extensos para la aspergilosis. Puede causar mielotoxicidad; se recomienda una evaluación hematológica periódica.
 - En rapaces: 18-30 mg/kg cada 6 horas como alimentación forzada.
 - En psitácidos y mainatos: 220-550 mg/kg en el alimento para el tratamiento grupal de la aspergilosis grave o la infección por *Candida* (en especial la candidiasis respiratoria). Aplicar a los alimentos favoritos o mezclarlo con grano molido (Clubb, 1986).
- b) Rátidas: 80-100 mg/kg oral 2 veces por día (Jenson, 1998).

Controles

- Función renal (al menos 2 veces por semana si también está recibiendo anfotericina B).
- Hemograma completo con recuento plaquetario.
- Enzimas hepáticas, a intervalos mensuales (como mínimo).

Información al cliente

- Los clientes deben informar cualquier signo clínico asociado con toxicidad hematológica (sangrado anormal, formación de moretones, etc.).
- Los tiempos prolongados de tratamiento, así como también el costo de los medicamentos y del control asociado, son cuestiones que el cliente debe conocer.

Química/Sinónimos

La flucitosina, un antifúngico fluorinado derivado de la pirimidina, se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino, inodoro o con leve olor, con un pK, de 2,9 y 10,71. Es poco soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol.

La flucitosina también se conoce como: 5-FC, 5-fluorocitosina, flucytosinum, Ro-2-9915, Alcobon® y Ancotil®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar las cápsulas de fucitosina en envases herméticos y resistentes al paso de la luz, a una temperatura inferior a 40 °C y, preferiblemente, a temperatura ambiente (15-30 °C). Las cápsulas disponibles en el comercio tienen una fecha de vencimiento de 5 años a partir de la fecha de elaboración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Flucitosina (cápsulas): 250 mg y 500 mg; Ancobon® (ICN); (Rx).

FLUCONAZOL

Diflucan®

ANTIFÚNGICO

Consideraciones al recetar

- Antifúngico oral o parenteral con particular utilidad para el tratamiento de las infecciones desarrolladas en el SNC.
- ▶ Cautela: insuficiencia renal (ajustar la dosis si es necesario), preñez (la seguridad no ha sido establecida) e insuficiencia hepática.
- ▶ Efectos adversos: ocasionales efectos gastrointestinales (inapetencia) en gatos y perros; en las personas se presenta dolor de cabeza y, rara vez, aumento de las enzimas hepáticas y hepatotoxicidad.
- Es costoso, pero se precio está disminuyendo en la actualidad, ya que puede estar disponible como producto genérico.
- Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El fluconazol puede estar indicado en la práctica veterinaria para el tratamieno de las micosis sistémicas, incluyendo la meningitis criptocócica, la blastomicosis y la histoplasmosis. Puede también ser útil para la candidiasis superficial o la dermatofitosis. Debido a las características farmacocinéticas únicas de la droga, es probable que sea más efectiva que otros azoles para el tratamiento de las infecciones del SNC o las infecciones fúngicas urinarias. El fluconazol no tiene efectos apreciables (a diferencia del ketoconazol) sobre la síntesis hormonal y puede tener menos efectos colaterales que el ketoconazol en los pequeños animales.

Farmacología/Acciones

El fluconazol es un compuesto fungistático triazólico. Los agentes derivados de los triazoles, al igual que los imidazoles (clotrimazol, ketoconazol, etc.), actúan presumiblemente alterando la membrana celular de los hongos susceptibles, lo que aumenta la permeabilidad de la membrana, permite el escape del contenido celular e impide la recaptación de precursores purina y la pirimidina. El fluconazol es eficaz contra varios hongos patogénicos, incluyendo levaduras y dermatófitos. Estudios in vivo usando modelos de laboratorio han mostrado que el fluconazol tiene actividad fungistática contra algunas cepas de Candida, Cryptococcus, Histoplasma y Blastomyces. Estudios in vivo acerca de la eficacia contra cepas de Aspergillus han mostrado resultados conflictivos

Farmacocinética.

El fluconazol se absorbe con rapidez y casi por completo (90%) después de la administración oral. El pH gástrico o la presencia de alimento no alteran en grado apreciable su biodisponibilidad oral. Tiene un bajo porcentaje de unión a las proteínas, se distribuye ampliamente en todo el cuerpo e ingresa en el líquido cefalorraquídeo, el globo ocular y el líquido peritoneal. El fluconazol se elimina principalmente a través de los riñones y alcanza elevadas concentraciones en la orina. En las personas con función renal normal, la vida media sérica del fluconazol es de unas 30 horas. Debido a su prolongada vida media, este fármaco no alcanza niveles plasmáticos en estado estable sino hasta 6-14 días luego del inicio del tratamiento, a menos que se administre una dosis de ataque. En los pacientes con deterioro de la función renal, su vida media extenderse en grado significativo y puede ser necesario un aiuste de la dosis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fluconazol no debe ser usado en pacientes con hipersensibilidad a esta droga o a cualquier otro antifúngico azol. Cuando existe deterioro de la función hepática, sólo debe emplearse cuando los posibles beneficios superan a los riesgos. Debido a que el fluconazol se elimina principalmente por los riñones, puede ser necesario ajustar la dosis o el intervalo de dosificación en los pacientes con deterioro de la función renal.

El fluconazol es tóxico para los periquitos.

Efectos adversos

Hay poca experiencia con esta droga en los animales domésticos. Hasta ahora, parece ser seguro para usar en gatos y perros. En ocasiones, se ha documentado inapetencia.

En las personas, los efectos colaterales se limitan, la mayoría de las veces, a ocasionales alteraciones gastrointestinales (vómitos, diarrea, anorexia/náuseas) y dolor de cabeza. Rara vez, en las personas hay aumento de las enzimas hepáticas y hepatotoxicidad, desórdenes cutáneos exfoliativos y trombocitopenia. Esta última, hasta el presente, no ha sido documentada en los animales.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad durante la gestación no ha sido establecida y no se recomienda usar a este agente en los animales preñados, a menos que los beneficios superen a los riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

El fluconazol se excreta en la leche a concentraciones similares a las del plasma. Usar con autela en las hembras que están en lac-

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay muy poca información acerca de la toxicidad aguda del fluconazol. Las ratas y los ratones sobrevivieron a una dosis de 1 g/kg, pero murieron varios días después de recibir una dosis de 1-2 g/kg. Las ratas y los ratones que recibieron dosis muy elevadas mostraron depresión respiratoria, salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria y cianosis. Si ocurre una sobredosificación masiva, considerar el vaciamiento intestinal y el tratamiento de sostén, según sea requerido. El fluconazol puede ser removido por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fluconazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Estudios llevados a cabo en animales de laboratorio han mostrado que el fluconazol usado junto con anfotericina B puede tener efectos antagónicos contra Aspergillus o Candida; no está clara la importancia clínica de este hallazgo.
- BUSPIRONA. Las concentraciones plasmáticas pueden elevarse.
- CISAPRIDA. El fluconazol puede aumentar los niveles de cisaprida y la posibilidad de toxicidad.
- CORTICOSTEROIDES. El fluconazol puede inhibir el metabolismo de los corticosteroides; es posible un aumento de efectos adversos.
- CICLOFOSFAMIDA. El fluconazol puede inhibir el metabolismo de la ciclofosfamida y sus metabolitos; es posible un aumento de la toxicidad.
- CICLOSPORINA. Aumenta los niveles de la ciclosporina.
- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACIDAS. Aumentar las concentraciones de fluconazol.
- FENTANILO/ALFENTANILO. El fluconazol puede aumentar los niveles de fentanilo.
- MIDAZOLAM. Aumenta los niveles y los efectos del midazolam.
- AINE. El fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos; se incrementa la posibilidad de efectos adversos.
- RIFAMPINA. Puede disminuir la eficacia del fluconazol; éste puede aumentar los niveles de rifampina.
- TEOFILINA/AMINOFILINA. Aumenta las concentraciones de teofilina.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc.). El fluconazol puede exacerbar los efectos de los antidepresivos tricíclicos.
- SULFONILUREAS (agentes antidiabéticos o hipoglucemiantes, por ej., glipizida, gliburida). El fluconazol puede aumentar los niveles de éstos; puede ser posible el desarrollo de hipoglucemia.
- VINCRISTINA/VINBLASTINA. El fluconazol puede inhibir el metabolismo de los alcaloides de la vinca.
- WARFARINA. El fluconazol puede incrementar el tiempo de protrombina en los pacientes que están recibiendo warfarina u otro anticoagulante cumarínico.

Posologías

CANINOS:

a) Pautas generales para la dosificación: dar el doble de la dosis calculada durante el primer día de tratamiento (o hasta 2-3 días si se trata de una micosis de rápido avance o gravemente diseminada). Administrar la solución IV en 1-2 horas.

Para criptococosis, candidiasis, micosis sistémica, aspergilosis nasal: 2,5-5 mg/kg oral o IV cada 12-24 horas durante 56-84 días. Tratar la criptococosis neurológica ocular durante un mínimo de 12 semanas, o hasta 2 semanas después de que el examen del líquido cefalorraquídeo muestre la resolución de la inflamación y las pruebas para antígenos en suero y líquido cefalorraquídeo sean negativas.

Para la meningitis fúngica: 5-8 mg/kg oral o IV cada 12 horas, u 8-12 mg/kg oral o IV 1 vez por día (cada 24 horas, durante 56-84 días).

Para la candidiasis urinaria: 5-10 mg/kg oral cada 24 horas, durante 21-42 días.

Para la infección urinaria por *Candida glabrata*: 12 mg/kg oral 1 vez por día, durante 21-42 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

- b) Para la criptococosis: 5 mg/kg oral 1-2 veces por día. El tratamiento debe continuar durante al menos 2 meses más allá de la resolución de los signos clínicos (Taboada, 2000).
- c) Para la blastomicosis: 5 mg/kg oral cada 12 horas, durante 60 días.
 - Para la criptococosis: 5-15 mg/kg oral cada 12-24 horas durante 6-10 meses (Lemarie, 2003b).
- d) Para el tratamiento de *Malassezia* (puede ser más seguro que el itraconazol o el ketoconazol en los perros con enfermedad hepática): 5 mg/kg oral, 1 vez por día (Thomas, 2005b).
- e) Para el tratamiento sistémico de la dermatitis por Malassezia: 5-10 mg/kg oral 1 vez por día a 1 vez por semana (Ihrke, 2006).
- f) Para el tratamiento sistémico de la dermatitis por Malassezia: 2-5 mg/kg oral una vez por día (cada 24 horas) (Beale y Murphy, 2006).

FELINOS:

a) Pautas generales para la dosificación: dar el doble de la dosis calculada durante el primer día de tratamiento (o hasta 2-3 días si se trata de una micosis de rápido avance o gravemente diseminada). Para la criptococosis y otras infecciones sistémicas, el tratamiento debe continuar hasta que las pruebas para antígenos en sangre y líquido cefalorraquídeo sean negativas; lo cual suele suceder 2 meses más allá de la resolución clínica (tiempo promedio de tratamiento: 8 meses). Para la criptococosis nasal o dérmica: 5-10 mg/kg oral cada 12-24 horas, o 10 mg/kg oral cada 24 horas; para la mayoría de las infecciones, la dosis de 50 mg/gato oral 1 vez por día alcanza níveles terapéuticos adecuados.

Para la criptococosis multisistémica, intraocular o del SNC: 50-100 mg/gato oral o IV cada 12 horas. La criptococosis neurológica ocular debe ser tratada, en la mayoría de los casos, durante un tiempo no inferior a las 12 semanas, o hasta 2 semanas después de que el examen del líquido cefalorraquídeo muestre la resolución de la inflamación o las pruebas para antígenos en suero o líquido cefalorraquídeo sean negativas.

Para la micosis multisistémica, intraocular o del SNC: 50

- mg/gato oral 1 vez por día (cada 24 horas); (Greene, Hartmann y col., 2006).
- b) Para la criptococosis: 50 mg oral 2 veces por día. El tratamiento debe continuar durante al menos 1 mes más allá de la resolución de los signos clínicos (Legendre, 1995).
- c) Para la criptococosis: 50 mg oral 2 veces por día. El tratamiento debe continuar durante al menos 2 meses más allá de la resolución de los signos clínicos (Taboada, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Conejos: 25-43 mg/kg IV lento cada 12 horas (Ivey y Morrisey, 2000).

AVES:

a) Como tratamiento alternativo para la aspergilosis: 5-10 mg/kg oral 1 vez por día, hasta 6 semanas, junto con anfotericina B o después de ella (Oglesbee y Bishop, 1994).

Controles

- Eficacia clínica.
- En caso de tratamiento a largo plazo se recomienda realizar en forma ocasional pruebas de función hepática.

Información al cliente

- El costo de esta droga puede ser un punto a considerar. El tratamiento con fluconazol puede ser prolongado (varias semanas a meses) y la dosis promedio en un gato (50 mg 2 veces por día) puede ser muy costosa.
- Se debe subrayar la importancia de seguir las recomendaciones para realizar el tratamiento.
- El cliente debe comunicar cualquier posible efecto adverso.

Química/Sinónimos

El fluconazol es un antifúngico sintético del grupo triazol que se presenta como un polvo cristalino blanco. Es algo soluble en agua (8 mg/ml).

El fluconazol se conoce también como UK-49858; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de fuconazol deben almacenarse a una temperatura inferior a 30 °C en recipientes herméticos. La formulación inyectable debe ser guardada a temperaturas de 5-30 °C (5-25 °C para las bolsas de Viaflex®); evitar el congelamiento. No hacer agregados a la formulación inyectable.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fluconazol (tabletas): 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; Diflucan® (Pfizer); genérico; (Rx).

Fluconazol (polvo para suspensión oral): 10 mg/ml y 40 mg/ml en 35 ml (cuando es reconstituida); Diflucan® (Roerig); (Rx).

Fluconazol (inyectable): 2 mg/ml en frascos de 100 ml y 200 ml, o Viaflex Plus (disponible con cloruro de sodio o dextrosa); Diflucan® (Pfizer); genérico; (Rx).

FLUDROCORTISONA. ACETATO DE

Florinef®

MINERALOCORTICOIDE

Consideraciones al recetar

- Mineralocorticoide para uso oral empleado en el tratamiento de la insuficiencia adrenal en pequeños animales; también puede ser útil para tratar la hiperpotasemia.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida.
- ▶ Efectos adversos: relacionados con la dosis; poliuria/polidipsia, hipertensión, edema e hipopotasemia son efectos posibles.
- ▶ Puede ser excretada en cantidades significativas en la leche
- Los pacientes pueden requerir suplementación con glucocorticoides.
- ▶ El costo puede ser un punto a considerar, en especial en los perros de gran tamaño.

Usos/Indicaciones

La fludrocortisona se usa en medicina de pequeños animales para el tratamiento de la insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison). También puede emplearse como terapia adyuvante en la hiperpotasemia.

Además, en las personas, esta droga ha sido utilizada en el síndrome adrenogenital congénito con pérdida de sales y en pacientes con grave hipotensión postural.

Farmacología/Acciones

El acetato de fludrocortisona es un potente corticosteroide que posee actividad glucocorticoide y mineralocorticoide. Si se compara con la hidrocortisona, su actividad glucocorticoide es aproximadamente 10-15 veces más potente, mientras que su actividad mineralocorticoide tiene una potencia mucho mayor (125 veces). Sólo se utiliza por su actividad mineralocorticoide.

El sitio de acción de los mineralocorticoides es el túbulo distal del riñón, donde aumentan la absorción de sodio. También incrementan la excreción de potasio e hidrógeno.

Farmacocinética

En las personas, la fludrocortisona se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal y la actividad máxima se produce en, aproximadamente, 1,7 horas; la vida media plasmática es de unas 3,5 horas, pero la actividad biológica persiste durante 18 a 36 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La fludrocortisona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

Algunos perros o gatos pueden requerir administración adicional de un glucocorticoide durante el tratamiento. Todos los animales con hipoadrenocorticismo deben recibir glucocorticoides adicionales (2-10 veces el basal), durante los períodos de estrés o enfermedad aguda.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la fludrocortisona son, en general, resulta-

do de una dosis excesiva y por largo plazo (véase Sobredosificación), o producto de la suspensión demasiado rápida. La poliuria/polidisia puede ser un problema para algunos perros. Dado que la fludrocortisona también posee actividad glucocorticoide, en teoría, también podría causar los efectos asociados con esos compuestos (véase la monografía Glucocorticoides para más información).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La fludrocortisona puede ser excretada en cantidades clínicamente significativas en la leche. Los cachorros y los gatitos cuyas madres están recibiendo fludrocortisona deben ser alimentados con un sustituto lácteo, después de haber consumido el calostro.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede causar hipertensión, edema e hipopotasemia. Los electrólitos deben ser controlados de cerca y puede ser necesario suplementar con potasio. Hay que suspender la administración del medicamento hasta que los signos asociados con la sobredosis se hayan resuelto; luego, volver a suministrarlo, pero a una dosis más baja.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fludrocortisona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Los pacientes pueden desarrollar hipopotasemia si la fludrocortisona se administra en forma concomitante con la anfotericina B.
- ASPIRINA. La fludrocortisona puede reducir los niveles de los salicilatos.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (por ej., tiacidas, furosemida). Los pacientes pueden desarrollar hipopotasemia si se administra fludrocortisona junto con diuréticos; éstos pueden causar pérdida de sodio y contrarrestan los efectos de la fludrocortisona.
- INSULINA. Es factible que la fludrocortisona aumente los requerimientos de insulina en los pacientes diabéticos.

Posologías

CANINOS:

Para el hipoadrenocorticismo:

- a) Tratamiento de mantenimiento: la dosis inicial es 0,015-0,02 mg/kg/día (1,5-2 tabletas/10 kg) en 1-2 tomas diarias. Controlar los valores séricos de sodio y potasio en 1-2 semanas y ajustar la dosis mediante incrementos de 0,05-0,1 mg/día. Revaluar a los perros y los gatos inestables cada 1-2 meses y una vez estabilizados, hacerlo 1-2 veces por año. Una leve hiponatremia puede ser corregida mediante el agregado de sal a la dieta (Reusch, 2000).
- b) Para mantenimiento: comenzar con 0,01-0,02 mg/kg/día oral y ajustar mediante incrementos de 0,05-0,1 mg totales en función de la determinación en serie de electrólitos. Al principio, los electrólitos deben evaluarse semanalmente, hasta que se estabilicen dentro del rango normal. En muchos perros, las dosis requeridas van aumen-

- tando en los primeros 6-24 meses. La mayoría de ellos requerirán finalmente 0,02-0,03 mg/kg/día (Kintzer, 2004).
- c) Para terapia crónica o subaguda: comenzar con 0,1 mg totales, oral, por día para perros de pequeña talla, hasta 0,5 mg totales, oral, por día para perros de talla grande; ajustar la dosis basándose en la evaluación seriada de electrólitos. También administrar glucocorticoides (prednisona o prednisolona, 0,2-0,4 mg/kg/día y fluidoterapia IV (véanse las referencias para más información) (Feldman, Schrader y Twedt, 1988).
- d) Cuando no se puede conseguir desoxicorticosterona, se puede administrar en un primer momento, 0,1 mg/5 kg oral, 1 vez por día; la revaluación de los electrólitos séricos sirve como guía para los posteriores ajustes posológicos (Schaer, 2006).

Para el tratamiento adyuvante de la hiperpotasemia:

a) 0,1-1 mg por día, oral; puede inducir hiperadrenocorticismo iatrogénico (Wheeler, 1986).

FELINOS:

Para el tratamiento de mantenimiento del hipoadrenocorticismo:

- a) Una vez estabilizado, 0,1 mg por día, oral. Controlar los electrólitos séricos cada 1-2 semanas en un comienzo, y ajustar la dosis según sea necesario. Para una suplementación adicional con glucocorticoides, dar prednisolona o prednisona (1,25 mg por día oral) o acetato de metilprednisolona (10 mg IM a intervalos mensuales) (Greco y Peterson, 1989; Peterson y Randolph, 1989).
- b) Tratamiento de mantenimiento: 0,05-0,1 mg/gato oral 2 veces por día (Reusch, 2000).

HURONES:

Para el hipoadrenocorticismo:

 a) Para aquellos animales que exhiben signos de enfermedad de Addison, aun con la administración de prednisona: 0,05-0,1 mg/kg oral cada 24 horas o dividido en 2 tomas diarias (Johnson, 2006b).

Controles

- Electrólitos séricos, NUS, creatinina: en un primer momento cada 1-2 semanas y, una vez estabilizado, cada 3-4 meses.
- Peso, examen físico (en busca de edema).

Información al cliente

■ Los clientes deben estar familiarizados con los signos relacionados tanto con el hipoadrenocorticismo (por j., debilidad, depresión, anorexia, vómitos, diarrea, etc.), como con la sobredosis de fludrocortisona (por ej., edema), e informar de inmediato acerca de los mismos al veterinario.

Química/Sinónimos

El acetato de fludrocortisona, es un glucocorticoide sintético con importante actividad mineralocorticoide que se presenta como polvo o cristales higroscópicos, finos y de color blanco a amarillo pálido. Es inodoro, o casi inodoro, y tiene un punto de fusión de aproximadamente 225 °C. Es insoluble en agua y poco soluble en alcohol.

El acetato de fludrocortisona también se conoce como: acetato de fluohidrisona, acetato de fluohidrocortisona, acetato de 9-alfa-fluorohidrocortisona, fludrocortisoni acetas, 21-acetato de 9-alfa-fluorohidrocortisona, Astonin®, Astonin H®, Florinef®, Florinef® y Lonikan®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de acetato de fludrocortisona deben almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases bien cerrados; evitar el excesivo calor. La droga es relativamente estable en caso de exposición al aire y la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fludrocortisona, acetato de (tabletas): 0,1 mg; Florinef® Acetate (Monarch); genérico; (Rx).

FLUMAZENIL

Romazicon®

ANTAGONISTA DE LAS BENZODIACEPINAS

Consideraciones al recetar

- Antagonista de las benzodiacepinas para revertir los efectos terapéuticos o por sobredosis.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida: cuando las benzodiacepinas están tratando una condición riesgosa para la vida del animal (por ej., estado epiléptico, aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo); durante el tratamiento de una sobredosis de antidepresivos tricíclicos.
- ▶ Usar con extremo cuidado en sobredosis mixtas.
- ▶ Efectos adversos: posibles reacciones en el sitio de inyección, vómitos, vasodilatación cutánea, vértigo, ataxia y visión borrosa; en las personas se ha documentado la presentación de convulsiones.
- ▶ En altas dosis puede ser teratogénico.

Usos/Indicaciones

El flumazenil puede ser útil para revertir los efectos de las benzodiacepinas después de un uso terapéutico o una sobredosis. Puede ser beneficioso para el tratamiento de la encefalopatía en pacientes con deficiencia hepática grave.

Farmacología/Acciones

El flumazenil es un bloqueante competitivo de los receptores para las benzodiacepinas en el SNC. Antagoniza los efectos sedantes y amnésicos de las benzodiacepinas.

Farmacocinética

El fumazenil se administra por IV rápida. Los efectos terapéuticos pueden ocurrir en 1-2 minutos posadministración. Se distribuye y metaboliza rápidamente en el hígado. En las personas, la vida media promedio es de 1 hora, aproximadamente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El flumazenil está contraindicado en los pacientes que muestran hipersensibilidad a la droga u otras benzodiacepinas, o en aquellos en los que las benzodiacepinas están siendo utilizadas para el tratamiento de alteraciones riesgosas para la vida del animal (por ej., estado epiléptico, aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo). No debe utilizarse en pacientes que han ingerido una importante sobredosis de antidepresivos tricíclicos. El flumazenil no debe ser usado, o debe administrarse con mucho cuidado, en pacientes con sobredosis mixtas en los que la reversión de los efectos de las benzodiacepinas puede conducir al desarrollo de convulsiones u otras complicaciones.

El flumazenil no altera la farmacocinética de las benzodiacepinas. Los efectos de las benzodiacepinas de larga acción pueden recurrir una vez que los efectos del flumazenil han desaparecido.

Efectos adversos

En algunas personas, el flumazenil ha sido asociado con convulsiones. Por lo general, estos pacientes suelen tener antecedentes de tratamiento por largo plazo con benzodiacepinas, o muestran signos de intoxicación grave con antidepresivos tricíclicos. Los efectos adversos descritos en las personas incluyen reacción en el sitio de inyección, vómitos, vasodilatación cutánea, vértigo, ataxia y visión borrosa. Las muertes han sido asociadas con su uso en personas con importantes enfermedades subvacentes.

Sobredosis y toxicidad aguda

Las grandes dosis IV rara vez causan síntomas en pacientes sanos. Las convulsiones, si se precipitan, han sido tratadas con barbitúricos, benzodiacepinas o fenitoína y, en la mayoría de los casos, tienen una rápida respuesta.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo flumazenil, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIDEPRESIVOS CÍCLICOS (tri o tetra) (por ej., clomipramina, amitriptilina, etc.). Aumento del riesgo de convulsiones; su uso conjunto está contraindicado.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES. No se recomienda usar flumazenil hasta que el bloqueo haya sido completamente revertido.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Como antagonista de las benzodiacepinas:

- a) Perros: 0,01 mg/kg IV (Bunch, 2003).
- b) Perros/gatos: 0,01 mg/kg IV; puede ser necesario repetir la administración, ya que la vida media es de sólo 1 hora. También puede ser administrado por vía intratecal en una emergencia.

Como terapia adyuvante para mejorar la función neurológica en perros con encefalopatía hepática grave:

- a) 0,02 mg/kg IV (1 vez) (Bunch, 2003).
- b) 0,02 mg/kg IV; si el animal responde, es seguro usarlo repetidamente (Michel, 2003).

Controles

- Eficacia.
- Control de las convulsiones en los pacientes susceptibles.

Información al cliente

■ El flumazenil sólo debe ser usado en un ambiente controlado por profesionales con experiencia.

Química/Sinónimos

El flumazenil, un antagonista de las benzodiacepinas, es un derivado de la 1,4-imidazobenzodiacepina.

También se conoce como: flumazenilum, flumazepil, Ro-15-

1788, Ro-15-1788/00, Anexate[®], Fadaflumaz[®], Flumage[®], Flumannovag[®], Flumazen[®], Fluxifarm [®], Lanexat[®] y Romazicon[®].

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El flumacenil es físicamente **compatible** con solución lactada de Ringer, dextrosa al 5% en agua o solución salina normal. Una vez cargado en la jeringa o mezclado con las soluciones antedichas, se debe descartar en 24 horas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Flumazenil (inyectable): 0,1 mg/ml en frascos de 5 ml y 10 ml; Romazicon® (Hoffman-LaRoche); genérico; (Rx).

FLUMETASONA

Flucort®

GLUCOCORTICOIDE

Consideraciones al recetar

- Glucocorticoide para uso inyectable y oral (la formulación oral no está disponible comercialmente en los EE.UU.).
- Larga acción; 15-30 veces más potente que la hidrocortisona; la actividad mineralocorticoide no es apreciable.
- ▶ El objetivo terapéutico es emplear la mínima cantidad necesaria, durante el menor tiempo posible.
- Los principales efectos adversos son de naturaleza "cushingoidea" con el uso sostenido del porducto.
- Hay muchas posibles interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

La flumetasona inyectable (*Flucort*®) está aprobada para su uso en caballos para: 1) alteraciones musculoesqueléticas debido a inflamación en las que no existan cambios estructurales permanentes, tales como bursitis, carpitis, nuditis y miositis. Después del uso de esta droga, se debe prescribir reposo durante un período apropiado, a los efectos de permitir un retorno más normal a la función de la parte afectada. 2) En cuadros alérgicos como erupción, urticaria y picadura de insectos.

La flumetasona inyectable (*Flucort*®) está aprobada para su uso en perros para: 1) alteraciones musculoesqueléticas debidas a inflamación de los músculos y las articulaciones y estructuras accesorias, en las que no existan cambios estructurales permanentes, tales como artritis, osteoartritis, síndrome discal y miositis. En la artritis séptica se deben administrar en forma concurrente los antibióticos apropiados. 2) En ciertas dermatosis agudas y crónicas, de etiología variada, para ayudar a controlar el prurito, la irritación y la inflamación asociados con estas alteraciones. La droga ha probado ser útil en la otitis externa junto con la medicación tópica correspondiente. 3) En cuadros alérgicos tales como erupciones, urticaria y picadura de insectos. 4) Shock y estados similares, por administración IV.

La flumetasona inyectable (Flucort®) está aprobada para su uso en gatos para ciertas dermatosis agudas o crónicas de etiología variada, para ayudar a controlar el prurito, la irritación y la inflamación asociados con estas alteraciones.

Los glucocorticoides han sido empleados en un intento por tratar casi todos los malestares que aflijen al hombre o los animales, pero hay tres amplios espectros de uso y rangos de dosificación para estos agentes: 1) remplazo de la actividad glucocorticoide en pacientes con insuficiencia adrenal. 2) como agente antiinflamatorio; y 3) como agente inmunosupresor. Entre algunos de los usos de los glucocorticoides se incluye el tratamiento de alteraciones endocrinas (por ej., insuficiencia adrenal), patologías reumáticas (por ej., artritis reumatoidea), enfermedades del colágeno (por ej., lupus sistémico), cuadros alérgicos, enfermedades respiratorias (por ej., asma), dermatopatías (por ej., pénfigo, dermatosis alérgica), alteraciones hematológicas (por ej., trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune), neoplasias, alteraciones del sistema nervioso (aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo), enfermedades gastrointestinales (por ej., exacerbaciones de la colitis ulcerativa) y patologías renales (por ej., síndrome nefrótico). Algunos glucocorticoides se emplean por vía tópica sobre el ojo y la piel para el manejo de varias alteraciones, o se inyectan dentro de cavidades articulares o lesiones. El listado presentado, por cierto, no es completo.

Farmacología/Acciones

Los glucocorticoides tienen efectos sobre casi todos los tipos celulares y sistemas en los mamíferos. A continuación se presenta una revisión general de estos efectos:

Sistema cardiovascular. Los glucocorticoides pueden reducir la permeabilidad capilar y favorecer la vasoconstricción. Después de la administración de un glucocorticoide, es posible observar un efecto inotrópico positivo relativamente insignificante desde el punto de vista clínico. El aumento de la presión sanguínea puede ser resultado tanto de las propiedades vasoconstrictoras de la droga como del aumento del volumen sanguíneo que puede producirse.

Células. Los glucocorticoides inhiben la proliferación de fibroblastos, la respuesta de los macrófagos a los factores de inhibición de la migración, la sensibilidad de los linfocitos y la respuesta celular a los mediadores de la inflamación. Los glucocorticoides estabilizan la membrana lisosomal.

SNC/Sistema nervioso autónomo. Los gluocorticoides también disminuyen el umbral de las convulsiones, alteran el humor y la conducta, disminuyen la respuesta a los pirógenos, estimulan el apetito y mantienen el ritmo alfa. Los glucocorticoides son necesarios para la normal sensibilidad de los receptores adrenérgicos.

Sistema endocrino. Cuando los animales no están estresados, los glucocorticoides suprimen la liberación de ACTH desde la pituitaria anterior, reduciendo o impidiendo la liberación de corticosteroides endógenos. Los factores estresantes (por ej., enfermedad renal, hepátopatía, diabetes) algunas veces pueden anular los aspectos supresores de la administración de esteroides. La liberación de las hormonas tiroestimulante (TSH), foliculoestimulante (FSH), prolactina y luteinizante (LH) puede reducirse si se administran glucocorticoides a dosis farmacológicas. La conversión de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3) puede disminuir por los glucocorticoides; y los niveles plasmáticos de la hormona paratiroidea pueden aumentar. Los glucocorticoides pueden inhibir la función de los osteoblastos. La actividad de la vasopresina (HAD) se reduce a nivel de los túbulos renales y puede ocurrir diuresis. Los glucocorticoides inhiben la unión de la insulina a los receptores insulínicos y los efectos posreceptores de ésta.

Sistema hematopoyético. Los glucocorticoides pueden aumentar el número de plaquetas, neutrófilos y eritrocitos circulantes, pero hay inhibición de la agregación plaquetaria. Es factible observar una disminución del recuento de linfocitos (periféricos), monocitos y eosinófilos, ya que los glucocorticoides pueden secuestrar estas células en los pulmones y el bazo, y deprimen su liberación desde la médula ósea. La eliminación de los eritrocitos senescentes puede estar disminuida. Los glucocorticoides pueden causar involución del tejido linfoideo.

Sistemas digestivo y hepático. Los glucocorticoides aumentan la secreción de ácido gástrico, pepsina y tripsina. Alteran la estructura de la mucina y disminuyen la proliferación de las células mucosas. La absorción de las sales de hierro y de calcio está disminuida, mientras que la absorción de las grasas está aumentada. Los cambios hepáticos pueden incluir un incremento de los depósitos de grasa y glucógeno dentro de los hepatocitos, y de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). También pueden observarse aumentos significativos en los niveles séricos de la fosfatasa alcalina sérica. Los glucocorticoides pueden causar una mínima elevación del tiempo de retención de la bromosulfoftaleina.

Sistema inmune (véanse también Células y Sistema hematopoyético). Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles circulantes de linfocitos T; inhiben las linfocinas y la migración de neutrófilos, macrófagos y monocitos; reducen la producción de interferón; inhiben la fagocitosis y la quimiotaxis, además del procesamiento de antígenos; y reducen la destrucción intracelular. La inmunidad adquirida específica resulta menos afectada que la respuesta inmune inespecífica. Los glucocorticoides también pueden antagonizar la cascada del complemento y enmascarar los signos clínicos de infección. Disminuyen la cantidad de mastocitos y suprimen la síntesis de histamina. Muchos de estos efectos sólo ocurren con dosis altas o muy elevadas y las respuestas difieren según las especies.

Efectos metabólicos. Los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis. La lipogénesis está aumentada en ciertas áreas del cuerpo (por ej., abdomen) y el tejido adiposo puede redistribuirse, alejándose de las extremidades hacia el tronco. Los ácidos grasos son movilizados desde los tejidos y aumenta su oxidación. Los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y glicerol se incrementan. Las proteínas se movilizan desde la mayoría de las áreas del cuerpo (no del hígado).

Sistema musculoesquelético. Los glucocorticoides pueden ocasionar debilidad muscular (también causada si hay falta de glucocorticoides), atrofia y osteoporosis. El desarrollo óseo puede inhibirse a partir del bloqueo de la hormona del crecimiento y la somatomedina, el aumento de la excreción de calcio y la inhibición de la activación de la vitamina D. La resorción de hueso puede estar aumentada. El desarrollo de fibrocartílago también es inhibido.

Efectos oftálmicos. El uso prolongado de corticosteroideos (tanto por vía sistémica como tópica ocular) puede provocar un aumento de la presión intraocular y glaucoma, cataratas y exoftalmos.

Riñón, líquidos y electrólitos. Los glucocorticoides pueden aumentar la excreción de potasio y calcio, la reabsorción de sodio y cloruro y el volumen de líquido extracelular. La hipopotasemia y/o la hipocalcemia rara vez ocurren. Posterior a la administración de glucocorticoides puede presentarse diuresis.

Piel. Es posible observar adelgazamiento del tejido dérmico y atrofia cutánea en asociación con la administración de glucocorticoides. Los folículos pilosos pueden distenderse y se manifiesta alopecia.

Farmacocinética

No se ha encontrado información respecto a este producto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La flumetasona está contraindicada durante el último trimestre de gestación. El uso sistémico de glucocorticoides está contraindicado, por lo general, en caso de infecciones fúngicas sistémicas (a menos que se utilicen como terapia de remplazo en la enfermedad de Addison), cuando se administren por vía IM para tratar la trombocitopenia idiopática, y en pacientes que manifiestan hipersensibilidad a un compuesto en particular. El empleo de glucocorticoides inyectables de liberación sostenida está contraindicado para el tratamiento a largo plazo de las enfermedades sistémicas.

En los animales que han recibido glucocorticoides por vía sistémica, más allá de un tratamiento "momentáneo", la administración de la droga debe ser suspendida disminuyendo la dosis de manera paulatina; esto se debe a que la función de la ACTH y los corticosteroides endógenos puede retornar lentamente. Si el animal es sometido a una situación de estrés (por ej., cirugía, trauma, enfermedad, etc.) durante el proceso de disminución paulatina de la dosis, o antes de que se normalice la función pituitaria y adrenal, se deberán administrar dosis adicionales de glucocorticoides.

Efectos adversos

Por lo general, los efectos adversos se asocian con la administración a largo plazo de estas drogas, en especial si se usan altas dosis o no se emplea un esquema de días alternos. Los efectos suelen manifestarse como signos clínicos de hiperadrenocorticismo. Cuando se los administra a animales jóvenes, los glucocorticoides pueden retrasar su crecimiento. Muchos de los posibles efectos, adversos o no, están expuestos en la sección Farmacología.

En los perros, se puede observar polidipsia, poliuria y polifagia con los tratamientos por corto plazo, así como también con la terapia de mantenimiento basada en un esquema de días alternos. Los efectos adversos en caninos pueden incluir: manto piloso seco y opaco, ganancia de peso, jadeo, vómitos, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, lipidemia, activación o empeoramiento de la diabetes mellitus, pérdida de masa muscular y cambios de conducta (depresión, letargia, comportamientos viciosos). Puede ser necesario suspender la administración de la droga; el cambio por otro esteroide también puede aliviar el problema. Con la excepción de la trilogía polidipsia/poliuria/polifagia, los efectos adversos asociados con el tratamiento antiinflamatorio son relativamente poco comunes. Los efectos adversos de las dosis inmunosupresivas son más frecuentes y posiblemente más graves.

La mayoría de los gatos requieren dosis más altas que los perros para lograr efectos clínicos, pero tienden a desarrollar menos efectos adversos. En ocasiones, se pueden observar polidipsia, poliuria, polifagia con ganancia de peso, diarrea o depresión. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con altas dosis puede conducir a efectos "cushingoideos".

Seguridad en reproducción y lactancia

El tratamiento con corticosteroides puede inducir el parto en los grandes animales durante los últimos estadios de la preñez. En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la flumetasona se clasifica dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a los riesgos.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando los glucocorticoides se administran por poco tiempo, es poco probable que causen efectos perjudiciales, aun en dosis masivas. Se ha publicado un caso en el que un perro manifestó efectos agudos sobre el SNC, después de la ingestión accidental de glucocorticoides. Si se presentan signos clínicos, se requiere un tratamiento de sostén.

El uso a largo plazo de glucocorticoides puede conducir a efectos adversos graves. Véase la sección Efectos adversos para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo flumetasona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Su administración concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- ANTICOLINESTERASAS (por ej., piridostigmina, neostigmina, etc.). En los pacientes con miastenia gravis, el uso concomitante de glucocorticoides y anticolinesterasas puede conducir a una profunda debilidad muscular. Si es posible, suspender la administración de anticolinesterasas durante al menos 24 horas, previo a la administración de corticosteroides.
- ASPIRINA. Los glucocorticoides pueden reducir los niveles sanguíneos de salicilato.
- BARBITÚRICOS. Pueden aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles sanguíenos de la flumetasona.
- CICLOFOSFAMIDA. Los glucocorticoides pueden inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; se puede requerir un aiuste de la dosis.
- CICLOSPORINA. La administración concomitante de glucocorticoides y ciclosporina puede aumentar los niveles en sangre de cada una de estas drogas por la inhibición mutua del metabolismo hepático; no está clara la importancia clínica de esta interacción.
- DIAZEPAM. La flumetasona puede disminuir los niveles de diazepam.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (por ej., espironolactona, triamtireno). La administración conjunta con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- EFEDRINA. Puede reducir los niveles en sangre de la flumetasona.
- INSULINA. Los requerimientos de insulina pueden aumentar en los pacientes que están recibiendo glucocorticoides.
- KETOCONAZOLY OTROS ANTIFÚNGICOS AZOLES. Pueden disminuir el metabolismo de los glucocorticoides y aumentar los niveles en sangre de la flumetasona; el ketoconazol puede inducir insuficiencia adrenal cuando los glucocorticoides se suspenden por inhibición de la síntesis de corticosteroides adrenales.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (por ej., eritromicina, claritromicina). Pueden disminuir el metabolismo de los glucocorticoides y aumentar los niveles en sangre de la flumetasona.
- MITOTANO. Puede alterar el metabolismo de los esteroides; se pueden necesitar niveles de esteroides más altos que lo usual para tratar la insuficiencia adrenal inducida por el mitotano.
- AINE. LA administración de drogas ulcerogénicas junto con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal.
- FENITOÍNA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles en sangre de la flumetasona.

- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles en sangre de la flumetasona.
- VACUNAS. Los pacientes medicados con corticosteroides a dosis inmunosupresoras, en general, no deberían recibir vacunas a virus vivos atenuados, ya que puede aumentar la replicación viral; en aquellos tratados con glucocorticoides también puede ocurrir una disminución de la respuesta inmune posterior a la administración de vacunas, toxoides o bacterinas.

Consideraciones de laboratorio

- Los glucocorticoides pueden aumentar el nivel sérico de colesterol.
- Los glucocorticoides pueden aumentar los niveles urinarios de glucosa.
- Los glucocorticoides pueden disminuir el nivel sérico de potasio.
- Los glucocorticoides pueden suprimir la liberación de la hormona tiroestimulante (TSH) y reducir los valores de T₃ y T₄. Se ha documentado la atrofia de la glándula tiroidea después del uso a largo plazo de glucocorticoides. La captación de I¹³¹ por parte de la tiroides puede disminuir por efecto de los glucocorticoides.
- Las intradermorreacciones pueden ser suprimidas por los glucocorticoides.
- Los glucocorticoides pueden inducir resultados falsos negativos en la prueba de nitroazul de tetrazolio para infecciones bacterianas sistémicas.
- Los glucocorticoides pueden causar neutrofilia dentro de las 4-8 horas posadministración, aunque los valores basales retornan en 24-48 horas, una vez suspendida la administración del producto.
- Los glucocorticoides pueden causar linfopenia, la cual puede persistir durante semanas, después de interrumpir la administración de la droga.

Posologías

CANINOS:

Para las indicaciones autorizadas (alteraciones musculoesqueléticas debido a inflamación..., ciertas dermatosis agudas y crónicas... cuando se administra por vía oral, y también para estados alérgicos o shock cuando se administra por vía intravenosa). Delinear el tratamiento y ajustar la dosis sobre una base individual.

 a) Oral: 0,0625-0,25 mg por día en tomas divididas. La dosis depende del tamaño del animal y del estadio y la gravedad de la enfermedad. Nota: las tabletas y ya no se comercializan en los EE.UU.

Parenteral: 0,0625-0,25 mg IV, IM o SC por día; se puede repetir.

Intraarticular: 0,166-1 mg.

Intralesional: 0,125-1 mg (Prospecto del producto; *Flucort*®, Fort Dodge).

b) 0,06-0,25 mg IV, IM, SC u oral, 1 vez por día (Kirk, 1989).

FELINOS:

Para las indicaciones autorizadas (ciertas dermatosis agudas o crónicas...): delinear el tratamiento y ajustar la dosis sobre una base individual:

- a) Oral: 0,03125-0,125 mg por día en tomas divididas. Nota: las tabletas ya no se comercializan en los EE.UU.
 - Parenteral: 0,03125-0,125 mg IV, IM o SC. Si es necesario,

puede repetirse (Prospecto del producto; *Flucort*®, Fort Dodge).

- b) 0,03-0,125 mg IV, IM, SC u oral, 1 vez por día (Kirk, 1989).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS).

Para las indicaciones autorizadas (alteraciones musculoesqueléticas debido a inflamación en las que no existen cambios permanentes; también para cuadros alérgicos tales como erupciones, urticaria y picadura de insectos):

- a) 1,25-2,5 mg por día IV, IM o intraarticular. Si es necesario, la dosis puede ser repetida (Prospecto del producto; *Flucort*®, Fort Dodge).
- b) 1-2,5 mg/450 kg IV o IM (Robinson, 1987).

Controles

Los controles durante un tratamiento con glucocorticoides dependen de las razones para su uso, la dosis, el agente usado (grado de actividad mineralocorticoidea), el esquema de dosificación (diaria vs días alternos), duración del tratamiento, y edad y estado general del animal. El siguiente listado puede no ser apropiado o completo para todos los animales; apelar a la evaluación clínica y el buen criterio, si se observan efectos adversos:

- Peso, apetito, signos de edema.
- Electrólitos séricos y/o urinarios.
- Proteínas plasmáticas totales, albúmina.
- Glucemia.
- Crecimiento y desarrollo en animales jóvenes.
- Prueba de estimulación con ACTH, si es necesario.

Información al cliente

- Los clientes deben seguir cuidadosamente las instrucciones de dosificación y no deben suspender abruptamente la administración de la droga sin consultar de antemano al veterinario.
- Los clientes deben ser advertidos sobre los posibles efectos adversos que pueden ocasionar estas drogas y se los debe instruir para que contacten con el veterinario si estos efectos se vuelven graves o progresan.

Química/Sinónimos

La flumetasona se presenta como un polvo cristalino blanco a blanco cremoso inodoro. Su nombre químico es 9alfa-difluoro-16alfa metilprednisolona.

También se conoce como glumetasoni pivalas, NSC-107680, Cerson®, Flucort®, Locacorten®, Locacortene®, Locortene® y Lorinden®.

Almacenamiento/Estabilidad

La flumetasona inyectable debe ser almacenada a temperatura ambiente; evitar el congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Flumetasona inyectable: 0,5 mg/ml en frascos de 100 ml; Flucort® Solution (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su uso en perros, gatos y caballos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA VETERINARIA: Ninguno.

FLUNIXINA MEGLUMINA

Banamine®

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- Antiinflamatorio no esteroide sólo para uso veterinario, empleado en muchas especies.
- Contraindicaciones: antecedentes de hipersensibilidad.
- Cuidado en pacientes con úlceras gastrointestinales preexistentes, enfermedad renal, hepática o hematológica; en caballos con cólico, la flunixina puede enmascarar la conducta y los signos cardiopulmonares asociados con endotoxemia o desvitalización intestinal.
- ▶ En los pequeños animales su empleo ha sido suplantado por agentes aprobados o con mejor perfil de efectos adversos.
- Si la primera dosis no es efectiva para el control del dolor, es poco probable que las dosis posteriores lo sean.
- ▶ Efectos adversos en EQUINOS Y BOVINOS: rara vez produce anafilaxis (ocurre en especial tras la administración IV rápida); las inyecciones IM (no aprobadas en animales destinados a consumo) pueden causar dolor/inflamación.

Usos/Indicaciones

En los Estados Unidos, la flunixina meglumina está aprobada para su uso en caballos, bovinos y porcinos; sin embargo, en otros países está aprobada para su empleo en perros. Las indicaciones autorizadas para su uso en caballos son: alivio de la inflamación y el dolor asociados con alteraciones musculoesqueléticas y alivio del dolor visceral vinculado con el cólico. En los bovinos, está aprobada para el control de la pirexia asociada con la enfermedad respiratoria bovina y la endotoxemia, y para el control de la inflamación en la endotoxemia. En los porcinos, la flunixina está aprobada para el control de la pirexia relacionada con la enfermedad respiratoria porcina.

Se ha sugerido el uso de flunixina para muchas otras indicaciones en varias especies. Caballos: diarrea de los potrillos, shock, colitis, enfermedad respiratoria, tratamiento posterior a una carrera, antes y después de una cirugía oftálmica o general. Perros: discopatías, artritis, golpe de calor, diarrea, shock, inflamaciones oculares, antes y despúes de cirugías oftálmicas, y tratamiento de la parvovirosis. Bovinos: enfermedad respiratoria aguda, mastitis aguda por coliformes asociada con shock endotóxico, dolor (vaca caída) y diarrea de las vaquillonas. Cerdos: agalactia/hipogalactia, claudicación y diarrea de los cerditos. Hay que tener presente que la evidencia que apoya algunas de estas indicaciones es equívoca y la flunixina puede no ser apropiada en algunos de estos casos.

Farmacología/Acciones

La flunixina es un inhibidor muy potente de la ciclooxigenasa y, al igual que otros AINE, exhibe actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. La flunixina no altera en grado apreciable la motilidad gastrointestinal en los caballos y puede mejorar la hemodinamia en los animales con shock séptico.

Farmacocinética

En los caballos, la flunixina se absorbe con rapidez después de la administración oral, con una biodisponibilidad promedio del 80%, y alcanza niveles máximos en suero en 30 minutos. La biodisponibilidad oral es buena cuando el producto inyectable se mezcla con melasa y se administra por vía oral. El inicio de la acción suele producirse, por lo general, en 2 horas; la respuesta máxima ocurre entre 12 y 16 horas posadministración y su acción dura hasta 30 horas. La droga tiene una elevada afinidad (>99% en bovinos; 92% en perros; 87% en caballos) por las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución varía desde aproximadamente 0,15 L/kg en los caballos hasta 0,78 L/kg en los bovinos. La eliminación se produce principalmente por vía hepática mediante excreción biliar. La vida media sérica ha sido determinada en los caballos en 1,6-4,2 horas, en los perros en 3,7 horas y en los bovinos 3,1-8,1 horas. La flunixina se detecta en la orina del equino durante un lapso no inferior a 48 horas después de haber sido administrada.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La única contraindicación dada por el fabricante para el uso de flunixina en equinos es la conocida hipersensibilidad a la droga. Sin embargo, se ha sugerido que debe ser usada con cuidado en los animales con úlceras gastrointestinales preexistentes, o enfermedad, renal, hepática o hematológica. Cuando se la usa para el tratamiento del cólico, la flunixina puede enmascarar la conducta y los signos cardiovasculares asociados con endotoxemia o desvitalización del intestino, y debe ser empleada con cautela.

En los bovinos, la droga está contraindicada en animales que han mostrado hipersensibilidad previa. La vía IM no está autorizada en los bovinos y sólo debe ser empleada cuando la vía IV no puede usarse. El tiempo de retiro es más prolongado cuando se usa la vía IM. La flunixina no debe ser usada para impulsar la ambulación de las vacas que van a faena.

Efectos adversos

Cuando se usa para el dolor, si el animal no responde a la dosis inicial, es poco probable que las dosis adicionales sean efectivas y éstas pueden incrementar las posibilidades de toxicidad. En los caballos, después de la inyección IM, se ha descrito la presentación de inflamación localizada, induración, rigidez y sudoración. No inyectar por vía intraarterial, ya que puede causar estimulación del SNC (histeria), ataxia, hiperventilación y debilidad muscular. Los signos clínicos son transitorios y, en la mayoría de los casos, no requieren tratamiento alguno. La flunixina parece ser relativamente segura para su uso en equinos, pero existe la posibilidad de intolerancia gastrointestinal, hipoproteinemia y anormalidades hematológicas. La flunixina no debe emplearse en animales destinados a consumo. Los caballos han desarrollado úlceras orales y gástricas, anorexia y depresión cuando la droga se administra en dosis altas durante períodos prolongados (>2 semanas).

En los caballos y los bovinos, rara vez se ven reacciones de tipo anafiláctico, principalmente después de una administración IV rápida. Las inyecciones IM, en escasas ocasiones, pueden estar asociadas con mionecrosis clostridial.

La hematoquecia y la hematuria han sido descritas en bovinos tratados durante más de los 3 días recomendados.

En los perros, el malestar gastrointestinal es la reacción adversa más probable. Los signos clínicos pueden incluir vómitos, diarrea y ulceración cuando se emplean dosis muy altas o por tiempo prolongado. Ha habido informes anecdóticos de falla renal en perros que recibieron dosis elevadas antes de una cirugía.

En las aves, se ha demostrado que la flunixina puede provocar isquemia renal y nefrotoxicidad significativa relacionada con la dosis.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aunque no existen informes acerca de su teratogenicidad o sus efectos sobre el rendimiento reproductivo o la duración de la gestación, la flunixina debe ser usada con cautela en animales preñados. El empleo de flunixina no se recomienda en toros reproductores (no hay datos de seguridad reproductiva).

Por lo general, la flunixina está contraindicada en gatos, pero algunos veterinarios la utilizan durante un corto plazo (véanse dosis). En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la flunixina se clasifica dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a los riesgos.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay informes de casos clínicos con sobredosis de flunixina. Se ha sugerido que la sobredosis aguda se maneje usando los protocolos establecidos para el vaciamiento intestinal (si la droga fue ingerida y dicha maniobra es posible en la práctica) e instaurando el tratamiento de sostén sobre el paciente.

Interacciones medicamentosas

No se han estudiado las interacciones medicamentosas de la flunixina, ni éstas se incluyen en el prospecto. Sin embargo, las siguientes interacciones han sido informadas o pueden suceder en teoría en las personas o los animales que están recibiendo un AINE y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios tratados con flunixina.

- ASPIRINA. Cuando la aspirina se usa en forma conjunta con un AINE, los niveles plasmáticos de éste último podrían disminuir y podría incrementarse la posibilidad de efectos adversos gastrointestinales (pérdida de sangre).
- CICLOSPORINA. Los AINE pueden aumentar los niveles en sangre de la ciclosporina y elevan el riesgo de nefrotoxicidad.
- DIGOXINA. Los AINE pueden incrementar los niveles séricos de digoxina; usar con cuidado en pacientes con grave insuficiencia cardíaca.
- FUROSEMIDA Y OTROS DIURÉTICOS. Los AINE pueden reducir los efectos saliuréticos y diuréticos de la furosemida.
- METOTREXATO. Ha ocurrido toxicidad grave cuando los AINE han sido utilizados de manera concomitante con metotrexato; este uso conjunto debe ser hecho con cuidado.
- AGENTES NEFROTÓXICOS (por ej., anfotericina B, aminoglucósidos, cisplatino, etc.). Posible aumento de la nefrotoxicidad si se los usa junto con un AINE.
- PROBENECIDA. Puede causar un aumento significativo de los niveles séricos y la vida media de algunos AINE.
- WARFARINA. El uso conjunto con AINE puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Posologias

CANINOS:

Nota: muchas de estas dosis corresponden a la época en la que no había un AINE aprobado para su uso en perros; considerar el empleo del fármaco autorizado en primera instancia.

a) 0,5-2,2 mg/kg IM o IV, sólo 1 vez (Jenkins, 1987).

- b) Como antidiarreico/antipirético: 1 mg/kg IV (no administrar más de 1 vez en un animal que ha recibido corticosteroides) (Tams, 1999).
- c) Para indicaciones oculares: 0,25 mg/kg IV 1 vez al día, durante no más de 5 días. Puede también invectarse por vía IV 30 minutos antes de la cirugía ocular. Se puede diluir en una jeringa en una proporción 1:9 (flunixina:agua estéril) para ser administrada con seguridad en animales muy pequeños (Wyman, 1986).
- d) Para la enfermedad ocular: 0,5 mg/kg IV 2 veces por día, por 1-2 aplicaciones.

Para la dilatación gástrica aguda: 1 mg/kg IV 1 vez.

Para la obstrucción del tracto gastrointestinal: 0,5 mg/kg IV 1-2 veces por día, por 3 aplicaciones (Morgan, 1988).

e) Para el dolor quirúrgico: 1 mg/kg IV, Sc o IM, 1 vez al comienzo, y luego dosis diarias de 1 mg/kg.

Para la pirexia: 0,25 mg/kg IV, SC o IM, 1 vez; se puede repetir en 12-24 horas, si es necesario.

Para procedimientos oftálmicos: 0,25-1 mg/kg IV, IM o SC, 1 vez; puede repetirse en 12-24 horas, si es necesario (Johnson, 1996).

FELINOS:

a) Como antiinflamatorio/analgésico:

Para el dolor quirúrgico: 0,25 mg/kg SC 1 vez; se puede repetir 1 vez más en 12-24 horas, si es necesario.

Para la pirexia: 0,25 mg/kg IV, SC o IM, 1 vez; puede repetirse 1 vez en 12-24 horas, si es necesario (Johnson, 1996).

HURONES.

a) 0,5-2 mg/kg oral o IM, 1 vez por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 1,1 mg/kg SC, IM o IV cada 12-24 horas (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: 1,1 mg/kg SC o IM cada 12 horas. Roedores: 2,5 mg/kg SC o IM cada 12 horas (Huerkamp, 1995).
- c) Chinchillas: 1-3 mg/kg SC cada 12 horas. Cobayos: 2,5-5 mg/kg SC cada 12 horas. Gerbos, ratones, ratas y hámsteres: 2,5 mg/kg SC cada 12-24 horas (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

- a) Para las indicaciones autorizadas: 1,1-2,2 mg/kg (1-2 ml/45 kg) por vía IV lenta 1 vez por día (en 1 toma o dividida en 2 tomas diarias cada 12 horas), durante un lapso de hasta 3 días. Evitar la administración IV rápida (Prospecto del producto; Banamine® - Schering).
- b) Como analgésico: 1,1-2,2 mg/kg IV cada 6-12 horas; se recomienda un tiempo de retiro previo a ordeñe de 72 horas si se utiliza esta dosis.
- c) Como analgésico para el dolor visceral: 0,25-1 mg/kg IV cada 12-24 horas (Anderson, 2006a).
- d) Para el tratamiento de la lesión del nervio radial: 250-500 mg IV o IM, 2 veces por día, pudiendo ser necesario sólo 1 aplicación; suspender la administración o disminuir gradualmente la dosis después de 2-3 días (Rebhun, 1986). Nota: véanse advertencias para el uso IM en Contraindicaciones.
- e) Para las claudicaciones asépticas en bovinos: se debe administrar 1,1 mg/kg dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas para que sea efectiva (Berg, 1986).

f) 2,2 mg/kg y luego 1,1 mg/kg cada 8 horas IV (Jenkins, 1987).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

a) Inyectable: 1,1 mg/kg IV o IM, 1 vez por día, hasta 5 días. Para los casos de cólico, usar la vía IV; puede repetirse cuan-

Pasta oral: 1,1 mg/kg oral oral (véanse marcas en la jeringa calibrada en incrementos de 113,5 kg), 1 vez por día. Una jeringa servirá para tratar caballos de 450 kg durante 3 días. No exceder los 5 días consecutivos de tratamiento.

Gránulos orales: 1,1 mg/kg oral 1 vez por día. Un paquete servirá para tratar 225 kg de peso corporal. Puede agregarse al alimento. No exceder los 5 días consecutivos de tratamiento (Prospecto del producto; Banamine® - Schering Animal Health).

- b) Para la terapia adyuvante de cólicos de resolución médica: 0,25-1,1 mg/kg IV cada 8-12 horas; por lo general, 1,1 mg/kg IV cada 12 horas (Blikslager, 2006b).
- c) Para disminuir el dolor, la inflamación y el edema en la laminitis: 0,5-1,1 mg/kg IV u oral cada 8-12 horas. Una dosis de 0,25 mg/kg puede ser administrada IV cada 8 horas para interrumpir la producción de eicosanoides asociados con la endotoxemia (Moore, 2003).
- d) Para la terapia adyuvante de la laminitis: 1,1 mg/kg IM, IV u oral, 2 veces por día (Brumbaugh, López y col., 1999).
- e) Para la terapia adyuvante de la uveitis en los potrillos: 0,5-1 mg/kg (la vía no está mencionada), 2 veces por día (Cutler, 2003).

PORCINOS:

a) Para controlar la pirexia asociada con la enfermedad respiratoria porcina: 2,2 mg/kg IM 1 vez, sólo en la musculatura del cuello con un máximo de 10 ml por sitio (Información en el prospecto del producto; Banamine®-S, Schering-Plough).

AVES:

a) Como antiinflamatorio/analgésico: 1-10 mg/kg IM 1 vez por día. Nota: en ocasiones, puede producirse enfermedad renal y muerte en los psitácidos después de dosis repetidas de flunixina. Usar la dosis más baja posible para lograr la duración de acción más breve. Se recomienda hidratación suplementaria (Clyde y Paul-Murphy, 2000).

Controles

- Efectos analgésicos/antiinflamatorios/antipiréticos.
- Efectos gastrointestinales en perros.
- Hemograma completo y pruebas para sangre oculta en materia fecal cuando se emplea a largo plazo en caballos.

Información al cliente

- Si se inyecta por vía IM, no hacerlo en los músculos del cuello.
- La vía IM no está autorizada en bovinos y sólo debe ser usada cuando la vía IV no se puede utilizar. El tiempo de retiro requerido es más prolongado cuando la droga se administra IM.
- La flunixina no debe ser usada para impulsar la ambulación de las vacas cuando se envían a faena.

Química/Sinónimos

La flunixina meglumina es un agente antiinflamatorio no esteroide derivado del ácido nicotínico, con elevada sustitución y estructuralmente único cuando se lo compara con otros AINE. Se presenta como un polvo blanco a blanquecino, soluble en agua y alcohol. El nombre químico es ácido 3-piridina-carboxílico.

También se conoce como: ácido 3-piridina-carboxílico, Sch-14714, Banamine®, Flumeglumine® y Finadyne®, Flu-Nix®D, Flunixamine®, Flunixiject®, Flunizine®, Prevail®, Suppressor® y Vedagesic®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Todos los productos con flunixina deben almacenarse a temperaturas de entre 2-30 °C. Se recomienda no mezclar la flunixina meglumina inyectable con otras drogas debido a compatiblidades desconocidas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Nota: hay productos individuales que pueden estar aprobados y rotulados para su uso en diferentes especies, estados de lactación y vías de administración (IV o IM). La flunixina también está aprobada para su uso en caballos cuando éstos no están destinados a consumo. Véase el prospecto de cada producto específico para más información.

Flunixina meglumina (inyectable): 50 mg/ml en frascos de 50 ml, 100 ml y 250 ml. Al momento de escribir esta monografía, los siguientes productos están aprobados para su uso en caballos y en bovinos para carne o lecheros (no para vacas lecheras secas o terneras destinadas a faena): Banamine® (Schering-Plough), Flunixin Meglumine Injection (IVX, Vet Tek, Aspen), Fluneglumine® (Phoenix Pharmaceuticals), Flunixamine® (Fort Dodge), Flunixiject® (Butler), Prevail® (VetOne), Suppressor® Dairy (RXV), Flunizine® (Bimeda), Vedagesic® (Vedco); Flu-Nix®D (AgriLabs); (Rx). Dependiendo del producto, cuando se usa como está aprobado, el tiempo de retiro (en bovinos) preordeñe es 36 horas, y prefaena es 4 días.

Flunixina meglumina (inyectable): 50 mg/ml en frascos de 100 ml. Al momento de escribir esta monografía, el siguiente producto está aprobado para uso IM en porcinos: *Banamine®-S* (Schering-Plough); (Rx). Tiempo de retiro previo a faena: 12 días.

Flunixina meglumina (inyectable): 50 mg/ml en frascos de 100 ml. Al momento de escribir esta monografía, el siguiente producto está aprobado para uso en caballos: Suppressor® (RXV); (Rx).

Flunixina meglumina (pasta oral): 1500 mg/jeringa en jeringas de 30 g, en cajas con 6 jeringas; *Banamine® Paste* (Schering-Plough); (Rx). Aprobado para su uso en caballos.

Flunixina meglumina (gránulos orales): 250 mg en sachet de 10 g, en cajas de 50; en sachet de 20 g conteniendo 500 mg de flunixina, en cajas de 25; *Banamine*® *Granules* (Schering-Plough); (Rx). Aprobado para su uso en caballos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

5-Fluorocitosina - véase Flucitosina

FLUOROURACILO (5-FU)

Adrucil®

AGENTE ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Agente antineoplásico usado en perros para los tumores susceptibles (véase Posologías), y en forma intralesional en caballos con tumores de piel.
- ▶ Contraindicaciones: NO USAR de ninguna forma en gatos; tampoco en pacientes con hipersensibilidad a la droga, estado nutricional deficiente, mielosupresión o infecciones importantes.
- ▶ Es un conocido teratógeno.
- Efectos adversos: mielosupresión dependiente de la dosis, toxicidad gastrointestinal y neurotoxicidad.

Usos/Indicaciones

Agente quimioterapéutico usado para el carcinoma mamario canino (en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida - protocolo FAC), el carcinoma de células escamosas dérmico y los tumores en el conducto gastrointestinal. También se emplea para la inyección intralesional con epinefrina en ciertas neoplasias cutáneas (carcinoma de células escamosas, melanoma, sarcoide) en caballos.

Farmacologia/Acciones

El fluorouracilo es convertido por mecanismos intracelulares a metabolitos activos (monofosfato de fluoruridina o FUMP y trifosfato de fluoruridina o FUTP). El FUMP inhibe la síntesis de trifosfato de desoxitimidina intefiriendo así con la síntesis de ADN. El FUTP se incorpora al ARN e inhibe la función celular.

Farmacocinética

El fluorouracilo se administra en forma sistémica por vía IV. Rápidamente desaparece de la circulación sistémica (la vida media plasmática es de unos 15 minutos en las personas) y se distribuye principalmente en las células tumorales, la mucosa intestinal, el bígado y la médula ósea. Si bien parte de la droga se convierte en metabolitos activos (véase Farmacología), la mayor parte de ella es metabolizada por el hígado. Una pequeña cantidad (alrededor del 15% de la dosis) se excreta sin cambios en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los gatos desarrollan neurotoxicidad grave, posiblemente mortal, cuando se les administra fluouroracilo. Está contraindicado en felinos en cualquiera de sus formas (incluyendo la tópica).

El 5-FU está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga, estado nutricional deficiente, mielosupresión o grave infección concurrente.

Efectos adversos

En los perros, el 5-FU causa mielosupresión dependiente de la dosis, toxicidad gastrointestinal, (diarrea, ulceración/esfacelamiento gastrointestinal estomatitis) y neurotoxicidad (convulsiones). El fluorouracilo tiene un índice terapéutico muy estrecho y sólo debe ser usado por veterinarios con experiencia en el empleo de drogas quimioterapéuticas.

Seguridad en reproducción y lactancia

La droga es un conocido teratógeno y se debe evaluar su empleo vs los riesgos para las crías. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

No se sabe si el fluorouracilo se excreta en la leche. Debido a que el fluorouracilo inhibe las síntesis de ADN, ARN y proteínas, se debe considerar el uso de un sustituto lácteo cuando la hembra en lactancia requiere 5-FU.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Si bien la sobredosis es posible cuando se administra por vía IV, el control cuidadoso de la dosis y la preparación de la droga minimiza los riesgos. La ingestión oral de productos tópicos con florouracilo ha sido documentada en caninos. La dosis tóxica más baja a partir de la cual los perros muestran signos adversos es, según informes, 8,6 mg/kg. Se han documentado convulsiones y muerte en perros que recibieron 10,3 mg/kg (base de datos de la APCC). Los signos observados con dosis más bajas incluyen leve irritación gastrointestinal y vómitos.

Hubo 332 exposiciones al 5-Fluorouracilo informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 319 fueron perros de los cuales 65 mostraron signos clínicos; los restantes 13 casos fueron gatos de los cuales 3 presentaron signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron: vómitos, convulsiones, muerte, eutanasia y ataxia. Los hallazgos comunes en gatos (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron: ataxia, anemia, anorexia, ceguera y muerte.

Si ocurre la ingestión del producto, se debe llevar a cabo una descontaminación gastrointestinal agresiva, y el paciente debe quedar bajo supervisión. El control de las convulsiones con diazepam rara vez es necesario. En la mayoría de los casos se necesita el uso de barbitúricos o de un anestésico general. El control del dolor es importante. Administrar antibióticos de amplio espectro para impedir las infecciones bacterianas secundarias. Cuando se desarrolla mielosupresión se puede usar filgastrim (Neupogen®) para estimular la proliferación de las células madres de la médula ósea en los perros.

Los pacientes que reciben una sobredosis parenteral accidental deben ser sometidos a un control hematológico intensivo durante al menos 4 semanas y deben recibir tratamiento de sostén, según sea necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fluorouracilo, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ LEUCOVORINA. Puede aumentar los efectos tóxicos gastrointestinales del 5-FU.

Consideraciones de laboratorio

■ El fluorouracilo puede aumentar la actividad sérica de la fosfatasa alcalina, la transaminasa, la láctico deshidrogenasa y la bilirrubina sérica.

Posologías

Para más información sobre el uso del 5-FU como parte de protocolos quimioterapéuticos, véanse los protocolos incluidos en el Apéndice u otros de numerosas referencias, incluyendo: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition. (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

a) Para el carcinoma mamario canino (en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida - protocolo FAC), el carcinoma de células escamosas dérmico y los tumores del tracto gastrointestinal: 150 mg/m2 IV por semana, o 5-10 mg/kg IV por semana (Kitchell y Dhaliwal, 2000).

FELINOS:

El 5-FU está CONTRAINDICADO en gatos, en cualquiera de sus formas (incluyendo la tópica).

EQUINOS:

a) Para la inyección intratumoral (con epinefrina) en ciertas neoplasias de piel (carcinoma de células escamosas, melanoma, sarcoide): 0,3 ml de epinefrina 1:1000 se agregan a cada ml de solución de 5-FU, hasta un máximo de 3 ml de epinefrina para el volumen total de 5-FU aplicado. La epinefrina puede provocar que crezcan pelos blancos y puede causar excitación transitoria, taquicardia y sacudidas si se absorbe a nivel sistémico en cantidades suficientes (Moll, 2002).

Controles

- Hemograma completo (el nadir ocurre entre los días 9-14 y la recuperación se produce el día 30; no se encontró información relacionada con caninos).
- Efectos adversos gastrointestinales y sobre el SNC.
- Eficacia.

Información al cliente

■ Los clientes deben comprender la seriedad de los posibles efectos adversos (incluyendo la muerte) y comprometerse a realizar los controles de seguimiento.

Química/Sinónimos

El fluorouracilo (5-FU) es un agente antineoplásico antagonista de la pirimidina y se presenta como un polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro. Es muy poco soluble en agua y levemente soluble en alcohol. El producto inyectable disponible en el comercio tiene su pH ajustado a 8,6-9,4 y puede ser incoloro o ligeramente amarillento.

También se conoce como: 5-fluorouracilo, fluoruracilo, fluorouracilum, 5-FU, NSC-19893, Ro-2-9757 y WR-69596; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable debe ser almacenado a 15-30 °C; evitar el congelamiento y la exposición a la luz. Se pueden ignorar los ligeros cambios de color de la solución. Si se forman precipitados, la solución puede calentarse a 60 °C y luego se bate vigorosamente para redisolver la droga. Entibiarla a temperatura corporal antes de su administración. Si no se logró la redisolución, no debe ser usada.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fluorouracilo (inyectable): 50 mg/ml en frascos de 10, 20, 50 y 100 ml y ampollas de 10 ml; *Adrucil*® (Gensia Sicor); genérico; (Rx). También se encuentra disponible en forma de cremas para uso tópico y soluciones, con una concentración que varía entre 0,5-5%. Estas formulaciones están indicadas en medicina humana para el tratamiento de la queratosis solar o actínica múltiple y para los carcinomas superficiales de células basales (5%), cuando otros tratamiento no son aplicables.

FLUOXETINA, CLORHIDRATO DE

Prozac®, Reconcile®

INHIBIDOR SELECTIVO DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Consideraciones al recetar

- Antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina usado en perros y gatos para varios desórdenes de la conducta.
- Contraindicaciones: pacientes con hipersensibilidad conocida o que están recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa.
- Precaución: pacientes con diabetes mellitus o desórdenes convulsivantes; puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con grave deterioro de la función hepática.
- ▶ Efectos adversos. PERROS: anorexia, letargia, alteraciones gastrointestinales, ansiedad, irritabilidad, insomnio/hiperactividad, o jadeo; es posible la presentación de una conducta agresiva en perros que antes no lo eran. GATOS: pueden exhibir cambios de conducta (ansiedad, irritabilidad, disturbios del sueño), anorexia y modificaciones en los patrones de micción/defecación.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La fluoxetina puede ser beneficiosa para el tratamiento de la agresión, los comportamientos estereotipados (y otras conductas obsesivas-compulsivas) y la ansiedad en caninos. En los gatos, puede ser útil para las alteraciones conductuales antes mencionadas y, además, para la micción/defecación inapropiada.

Farmacología/Acciones

La fluoxetina es un inhibidor muy selectivo de la recaptación serotoninérgica en el SNC, de manera que potencia la actividad farmacológica de la serotonina. En apariencia, la fluoxetina tiene pocos efectos sobre otros neurotransmisores (como la dopamina o la norepinefrina).

Farmacocinética

La fluoxetina al parecer se absorbe bien después de la administración oral. En un estudio llevado a cabo en Beagles, aproximadamente el 70% de una dosis oral alcanzó la circulación sistémica. La presencia de alimento altera la velocidad de absorción, pero no su extensión. Las cápsulas y el líquido para uso oral parecen ser bioequivalentes.

La fluoxetina y su principal metabolito, la norfluoxetina (acti-

vo), aparentemente se distribuyen por todo el cuerpo y alcanzan los niveles más altos en pulmones e hígado. Las concentraciones en el SNC son detectadas a la hora de la administración. En las personas, el 95% de la fluoxetina circulante se une a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la placenta en las ratas, pero se desconoce si lo hace en otras especies. Ingresa en la leche en concentraciones equivalentes al 20-30% de las encontradas en el plasma.

La fluoxetina se metaboliza principalmente en el hígado a una variedad de metabolitos, incluyendo la norfluoxetina (activo). Tanto la fluoxetina como la norfluoxetina se eliminan lentamente. En las personas, la vida media de eliminación de la fluoxetina es 2-3 días, aproximadamente, mientras que la de la norfluoxetina es de unos 7-9 días. En los perros, la vida media de eliminación promedio para la fluoxetina es de algo más de 6 horas, mientras que para la norfluoxetina es de unos 2 días. Sin embargo, hay una amplia variación entre pacientes. El deterioro de la función renal no parece afectar sustancialmente la velocidad de eliminación, pero el deterioro de la función hepática disminuirá la velocidad de depuración.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El prospecto del producto aprobado para uso veterinario (en caninos) menciona que la fluoxetina no debe ser usada en perros con epilepsia ni con antecedentes de convulsiones, y no debe ser administrada junto con drogas que disminuyan el umbral convulsivante (por ej., acepromacina, clorpormacina). Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga, así como también en aquellos que están recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa (véase Interacciones medicamentosas).

La fluoxetina debe ser usada con cautela en aquellos pacientes con diabetes mellitus, ya que puede alterar la glucemia. En aquellos con grave deterioro de la función hepática puede ser necesario reducir la dosis.

Efectos adversos

En pruebas a campo en múltiples sitios llevadas a cabo en perros, se documentó el desarrollo de convulsiones en algunos de los tratados con fluoxetina. No se ha determinado una absoluta causalidad ni la incidencia de este efecto. La fluoxetina puede causar letargia, efectos gastrointestinales, ansiedad, irritabilidad, insomnio/hiperactividad o jadeo. La anorexia es un efecto colateral común en los perros (por lo general es transitorio y puede corregirse aumentando temporariamente la palatabilidad del alimento y/o mediante alimentación a mano). La anorexia persistente impide continuar con el tratamiento. Se han documentado conductas agresivas en perros dóciles. Los gatos pueden exhibir cambios de comportamiento (ansiedad, irritabilidad, disturbios del sueño), anorexia y cambios en los patrones de micción/defecación.

En las personas, los posibles efectos adversos son extensos y diversos, pero los observados con mayor frecuencia incluyen ansiedad, nerviosismo, insomnio, somnolencia, fatiga, mareo, anorexia, náuseas, salpullido, diarrea y sudoración; las convulsiones o la hepatotoxicidad son posibles. La administración de la droga debe suspenderse en alrededor del 15% de las personas tratadas debido a sus efectos adversos.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de la fluoxetina durante la gestación no ha sido establecida. El prospecto del producto aprobado para su uso en caninos menciona que no se han llevado a cabo estudios para determinar los efectos de la fluoxetina en perros en servicio, preñados o lactantes, ni en pacientes de menos de 6 meses de edad. Estudios preliminares realizados en ratas no demostraron efectos teratogénicos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La droga se excreta en la leche (20-30% de los niveles plasmáticos) por lo que se aconseja administrarla con prudencia en animales que están en lactancia. No está clara la importancia clínicade esto para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} para las ratas es 452 mg/kg. Se desarrollaron convulsiones en 5 de 6 perros que recibieron una dosis oral tóxica, aunque se normalizaron, se detuvieron inmediatamente después de la administración de diazepam. De los perros que evidenciaron convulsiones, aquel con los más bajos niveles plasmáticos de fluoxetina tenía el doble que el nivel esperado en una persona que toma 80 mg/día (la dosis más alta recomendada).

Hubo 277 exposiciones a la fluoxetina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De éstas, 225 fueron perros, de los cuales 18 mostraron signos clínicos y 46 fueron gatos, de los que 5 tuvieron signos clínicos. Los restantes casos fueron 3 aves, 2 hurones y 1 bovino, ninguno de los cuales mostró signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron: letargia, agitación, ataxia, hipersalivación y temblores. Los hallazgos comunes en los gatos (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron: hipersalivación, letargia, agitación y persecución de la cola.

El tratamiento para la sobredosis de fluoxetina consiste en terapia de sostén y sintomática. Cuando son requeridas y no están contraindicados por alguna cuestión, se deberán emplear las técnicas de vaciamiento intestinal. El diazepam debe ser utilizado para el tratamiento de las convulsiones.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fluoxetina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BUSPIRONA. Aumentan los riesgos para el desarrollo del síndrome serotoninérgico.
- CIPROHEPTADINA. Puede disminuir o revertir los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- DIAZEPAM, ALPRAZOLAM. La fluoxetina puede aumentar los niveles de diazepam.
- DIURÉTICOS. Aumentan los riesgos de hiponatremia.
- INSULINA. La fluoxetina puede alterar los requerimientos de insulina.
- ISONIAZIDA. Aumenta el riesgo de desarrollo del síndrome serotoninérgico.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo amitraz y, posiblemente, selegilina). Hay riesgo elevado de desarrollo del síndrome serotoninérgico; su uso conjunto está contraindicado; en las personas se requiere un período de descanso de 5 semanas, una vez suspendida la administración de fluoxetina, o de 2 semanas de descanso si primero se suspende la administración de un inhibidor de la monoamino oxidasa.
- PENTAZOCINA. Es posible el desarrollo de efectos adversos similares a un síndrome serotoninérgico.

- FENITOÍNA. Es posible un aumento de los niveles plasmáticos de fenitoína.
- PROPRANOLOL, METOPROLOL. La fluoxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de estos beta-bloqueantes; el uso de atenolol puede ser más seguro, si se requiere fluoxetina.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., clomipramina, amitriptilina). La fluoxetina puede aumentar los niveles en sangre de los antidepresivos tricíclicos y eleva el riesgo de desarrollo de síndrome serotoninérgico.
- TRAZODONA. Es posible que aumente los niveles plasmáticos de trazodona.
- WARFARINA. La fluoxetina puede aumentar los riesgos de hemorragia.

Posologías

CANINOS:

Para la terapia adyuvante de los desórdenes de conducta (véase Usos/Indicaciones):

- a) Para el tratamiento de la ansiedad por separación canina, junto con procedimientos de la modificación de la conducta: 1-2 mg/kg oral 1 vez por día (Información en el prospecto; Reconcile® - Lilly).
- b) 1 mg/kg oral 1-2 veces por día durante 6-8 semanas para comenzar (Overall, 2000).
- c) 0,5-1 mg/kg 1 vez por día (Line, 2000; Thompson, 1999).
- d) 1-1,5 mg/kg oral 1 vez por día; el período de latencia para observar los efectos es 1-4 semanas (Crowell-Davis, 1999).
- e) 1-1,5 mg/kg oral 1 vez por día (Seibert, 2003).
- f) 1 mg/kg oral, 1 vez por día (hasta 3 mg/kg oral 1 vez por día) (Landsberg, 2004).

FELINOS:

Para controlar la marcación con orina o la ansiedad por separación:

 a) 0,5-1 mg/kg oral 1 vez por día (Neilson, 2006b; Neilson, 2006a).

Para el control del prurito cuando otros tratamientos han fallado:

- a) 1-1,5 mg/gato 1 vez por día; se aconseja obtener datos basales de laboratorio y volver a evaluar 1-4 semanas más tarde.
 Bajar gradualmente la dosis hasta su suspensión en 6-8 semanas (Messinger, 2000).
- b) 0,5-1 mg por gato oral 1 vez por día (Overall, 2000; Seibert, 2003; Landsberg, 2004).
- c) 0,5-1 mg/kg por día; el período de latencia para observar el efecto es 1-4 semanas (Crowell-Davis, 1999).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos; incluyendo el apetito (peso).

Información al cliente

- Este fármaco es más efectivo cuando se usa con un programa de modificación de la conducta.
- Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños y de otras mascotas.
- Los efectos adversos asociados con el uso de este medicamento que se informan con mayor frecuencia incluyen: letargia/depresión, disminución del apetito, vómitos, sacudidas, temblores, inquietud, diarrea y excesiva vocalización.
- Rara vez los perros pueden presentar convulsiones, mientras

están recibiendo este medicamento; contactar de inmediato con el veterinario si esto ocurre.

Química/Sinónimos

La fluoxetina es un antidepresivo derivado del grupo de la fenilpropilamina y difiere estructural y farmacológicamente de los antidepresivos tricíclicos y de los inhibidores de la monoamino oxidasa. El clorhidrato de fluoxetina se presenta como un sólido cristalino blanco a blanquecino. Aproximadamente 50 mg son solubles en 1 ml de agua.

También se conoce como: fluoxetini hydrochloridum y LY-110140; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas y las tabletas deben almacenarse en envases bien cerrados, a temperatura ambiente. El líquido oral debe ser guardado en envases herméticos y resistentes al paso de la luz, a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Fluoxetina (tabletas masticables): 8 mg, 16 mg, 32 mg y 64 mg; Reconcile® (Lilly); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fluoxetina, clorhidrato de (tabletas): 10 mg y 20 mg (como base); *Prozac*® (Eli Lilly/Dista); genérico; (Rx).

Fluoxetina, clorhidrato de (cápsulas): 10 mg, 20 mg y 40 mg (como base) y 90 mg (liberación sostenida); *Prozac® Pulvules & Prozac® Weekly* (Eli Lilly/Dista); *Sarafem® Pulvules* (Warner Chilcott); genérico; (Rx).

Fluoxetina, clorhidrato de (solución): 4 mg/ml (como base) en frascos de 120 mg y 473 ml; *Prozac*® (Eli Lilly/Dista); genérico; (Rx).

FLUTICASONA, PROPIONATO DE

Flovent®

GLUCOCORTICOIDE, INHALATORIO/TÓPICO

Consideraciones al recetar

- Glucocorticoide usado con mayor frecuencia en medicina veterinaria como aerosol para inhalación.
- Ha mostrado eficacia en el tratamiento del asma felino, en perros con tos crónica y en caballos con obstrucción respiratoria recurrente o enfermedad inflamatoria de las vías aéreas.
- Puede ser útil inhalado por vía nasal para el tratamiento de la rinosinusitis alérgica.
- Parece ser bien tolerado; es posible la supresión del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal.
- Puede ser usado con un dispositivo de liberación apropiado para cada especie.
- ▶ El costo puede ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

Si bien hay formulaciones tópicas de la fluticasona, el mayor interés en veterinaria está en la versión inhalatoria. El aerosol para inhalación pulmonar parece ser efectivo para el tratamiento del asma felino, la obstrucción respiratoria recurrente y la enfermedad inflamatoria de las vías aéreas en los caballos, y la enfermedad traqueobronquial crónica en los perros. A pesar de que la fluticasona es la que más se emplea en pequeños animales, hay muchos otros corticoides en aerosol para inhalación (dipropionato de beclometasona, flunisolida y acetonida de triamcinolona) que, en teoría, podrían ser utilizados con los mismos propósitos. Los productos para inhalación nasal pueden ser útiles para la rinosinusitis crónica relacionada con alergia en gatos y perros.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros glucocorticoides, la fluticasona tiene una potente actividad antiinflamatoria. Tiene una afinidad 18 veces superior a la de la dexametasona por los receptores de glucocorticoides en las personas. Para una discusión más completa de los efectos de los glucocorticoides, véase la monografía Glucocorticoides.

Farmacocinética

En las personas, cuando se administra fluticasona en aerosol por vía pulmonar, alrededor del 30% de la dosis es absorbida hacia la circulación sistémica. Una dosis de 880 μg (4 aplicaciones del aerosol de 220 mg) mostró alcanzar concentraciones máximas en plasma de 0,1-1 ng/ml. El volumen de distribución promedio es 4,2 L/kg y la afinidad a las proteínas plasmáticas es del 91% en las personas. La fluticasona se metaboliza mediante las isoenzimas citocromo P450 3A4, a un metabolito con actividad farmacológica despreciable. La vida media de eliminación terminal es de unas 8 horas. La mayor parte del fármaco se excreta en las heces como droga madre y metabolitos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La fluticasona está contraindicada cuando los pacientes muestran hipersensibilidad a la droga o durante un broncoespasmo agudo (estado asmático).

Efectos adversos

En las personas, los efectos adversos más probables son la faringitis y las infecciones respiratorias superiores. Si bien los esteroides inhalatorios provocan, por lo general, muchos menos efectos adversos que las formas inyectables u orales, puede ocurrir la supresión del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal. Cuando se pasa de una corticoterapia sistémica a agente inhalatorio, se debe disminuir gradualmente la dosis para evitar una insuficiencia adrenal aguda. El paciente debe ser cubierto con corticoterapia adicional durante los períodos de estrés agudo, en caso de ataques asmáticos graves durante la etapa de disminución gradual de la droga, o después de pasar a un esteroide inhalatorio. La fluticasona no es útil para el broncoespasmo agudo; en las personas, se ha documentado la presentación de broncoespasmos inducidos por esta droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Cuando se administró por vía SC en animales de laboratorio, la fluticasona causó varios efectos teratogénicos, incluyendo retardo del crecimiento, paladar hendido, onfalocele y osificación craneana demorada. Debe ser usada

durante la gestación sólo cuando los beneficios superan con claridad a los riesgos del tratamiento.

No se sabe si la droga ingresa en la leche materna; usar con cautela en las hembras en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda de este medicamento es poco probable, pero se han informado casos de perros que mordieron un tubo de albuterol y desarrollaron efectos adversos. Es poco probable que una situación similar con fluticasona requiera tratamiento. La sobredosis crónica podría dar lugar a una supresión del eje hipotálamopituitaria-suprarrenal y efectos cushingoideos.

Interacciones medicamentosas

Si bien los fabricantes mencionan que debido a los bajos niveles plasmáticos sistémicos asociados con el tratamiento por inhalación, es poco probable la presentación de interacciones medicamentosas clínicamente importantes, este fármaco se debe usar con cuidado junto con otras drogas (como el ketoconazol) que puedan inhibir las isoenzimas CYP 3A4; en teoría, los niveles de fluticasona podrían aumentar.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones de laboratorio específicas o de interés.

Posologías

FELINOS:

Para el tratamiento del asma felino:

a) Para gatos con signos de asma que se presentan a diario: Administrar prednisona a 1-2 mg/kg oral 2 veces por día durante 10 a 14 días. Una vez comprobado el beneficio de esta terapia oral (en 3-5 días, en la mayoría de los casos) comenzar con los esteroides inhalatorios, al mismo tiempo que se va disminuyendo gradualmente la dosis de la prednisona oral.

Usar el dispositivo de liberación (por ej., AeroKat®) en combinación con un atomizador y un inhalador de dosis medida (IDM) de 110 µg de fluticasona. Adosar este último y la máscara al atomizador. Apoyar la máscara con suavidad sobre la boca y la nariz del gato y activar el IDM para llenar el espacio del atomizador con medicamento. El gato debe inspirar y espirar 7-10 veces mientras la máscara se mantiene en posición (Padrid, 2006).

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad traqueobronquial crónica:

a) En los perros con excesivos efectos colaterales asociados con la administración oral de esteroides: usar el dispositivo de liberación (por ej., AeroDawg®) junto con 220 o 110 µg de fluticasona (1 aplicador), 2 veces por día. Asegurar un ajuste hermético de la máscara y la realización de 7-10 movimientos ventilatorios después de la activación del IDM dentro del atomizador, para optimizar así el procedimiento.

EQUINOS:

Usar un dispositivo de liberación (por ej., Aeromask® o Equinehaler®) en combinación con un IDM.

a) Para un caballo de carrera joven con enfermedad inflamatoria de las vías aéreas: Semanas 1 y 2, fluticasona a 2200 µg (10 aplicaciones) 2 veces por día, o beclometasona a 1000 mg (5 aplicaciones) 2 veces por día junto con albuterol a 450 μg (5 aplicaciones) previo a la inhalación del esteroide

y aproximadamente 30 minutos antes del ejercicio. Semanas 3 y 4, fluticasona a 2200 μg (10 aplicaciones) 1 vez por día, o beclometasona a 1000 mg (5 aplicaciones) 2 veces por día. Volver a controlar en 4 semanas para determinar si hace falta continuar con el tratamiento.

Para los caballos con obstrucción respiratoria recurrente: comenzar con un riguroso control del ambiente y hacer un curso de tratamiento sistémico con prednisona (nota: la referencia no menciona cuándo se debe suspender la administración de la prednisona oral). En la semana 3 agregar fluticasona a 2200 µg (10 aplicaciones) 2 veces por día con salmeterol a 210 µg (10 aplicaciones) 2 veces por día. Semana 4, fluticasona a 2200 µg (10 aplicaciones) 1 vez por día con salmeterol a 210 µg (10 aplicaciones) 1 vez por día. Si la función pulmonar muestra una buena respuesta hacia el final de la semana 4: fluticasona a 2200 µg (10 aplicaciones) 1 vez, día por medio, junto con salmeterol a 210 µg (10 aplicaciones) I vez al día (Mazan, 2002; Mazan, 2003).

Controles

■ Eficacia.

Información al cliente

- Antes de usar, agitar bien y, si es posible, dejar el tubo con el producto a temperatura ambiente. No punzar ni incinerar el envase. Este fármaco se debe usar con el dispositivo atomizador apropiado para la especie en cuestión.
- Permitir que el animal ventile con la máscara colocada 7-10 veces antes de extraer el dispositivo.
- Un aplicador administrado 2 veces por día dura aproximadamente 2 meses.

Química/Sinónimos

El propionato de fluticasona, un glucocorticoide trifluorinado, se presenta como un polvo blanco a blanquecino casi insoluble en agua y poco soluble en etanol.

También se conoce como: CCI-18781, fluticasoni propionas, Advair Diskus®, Cutovate®, Flixotide®, Flixonase®, Flovent® y Flutivate®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El propionato de fluticasona para inhalación (Flovent®) debe almacenarse entre 2 y 30 °C (36-86 °F); protegerlo del congelamiento y la acción directa de la luz solar. El tubo debe guardarse con la boquilla hacia abajo.

Formas posológicas/Estados de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fluticasona, propionato de (aerosol para inhalación): 44 µg/aplicación, 110 μg/aplicación, 220 μg/aplicación, en tubos de 7,9 g y 13 g. Cada tubo de 7,9 g contiene, aproximadamente, 60 inhalaciones; el tubo de 13 g contiene, aproximadamente, 120 inhalaciones cuando se lo usa con el aerosol provisto.; Flovent® (GlaxoSmithKline); (Rx). Nota: las dosificaciones mencionadas anteriormente corresponden al producto de 220 µg/aplicación.

La fluticasona está también disponible en el comercio como propionato de fluticasona/salmeterol (polvo para inhalación): 100 μg de propionato de fluticasona, 50 µg de salmeterol; 250 µg de propionato de fluticasona, 50 μg de salmeterol; y 500 μg de propionato de fluticasona, 50 µg de salmeterol en "blísteres" con color codificado; Advair Diskus® (GlaxoSmithKline); (Rx).

Además, la fluticasona se presenta en forma de soluciones nasales, cremas y ungüentos tópicos.

FLUVOXAMINA, MALEATO DE

Luyox®

INHIBIDOR SELECTIVO DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Consideraciones al recetar

- ▶ Es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, similar a la fluoxetina; se usa en perros y gatos para varios desórdenes de conducta.
- ▶ No se emplea con frecuencia.
- ▶ Contraindicaciones: pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o que están recibiendo un inhibidor de la monoamino oxidasa.
- ▶ Se debe hacer el tratamiento durante 6-8 semanas antes de evaluar la eficacia.
- Cautela: pacientes con grave enfermedad cardíaca, renal o hepática; puede ser necesario reducir la dosis en aquellos con grave deterioro de la función renal o hepática.
- El perfil de efectos adversos no ha sido establecido. Es posible que en los PERROS produzca anorexia, letargia, efectos gastrointestinales, ansiedad, irritabilidad, insomnio/hiperactividad o jadeo; conducta agresiva en animales previamente dóciles. En los GATOS se puede observar sedación, disminución del apetito/anorexia, vómitos, diarrea, cambios de conducta (ansiedad/irritabilidad, disturbios del sueño) y cambios en los patrones de micción/defecación.
- Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La fluvoxamina puede ser considerada para el tratamiento de varios desórdenes relacionados con la conducta en perros y gatos, incluyendo agresión y conductas estereotípicas (y otros desórdenes de comportamiento obsesivos-compulsivos).

Farmacología/Acciones

La fluvoxamina es un inhibidor muy selectivo de la recaptación de serotonina en el SNC, donde potencia la actividad farmacológica de ésta. Parecería que la fluvoxamina tiene poco efecto sobre la dopamina o la norepinefrina y, aparentemente, no tiene efectos sobre otros neurotransmisores.

Farmacocinética

Hay pocos datos sobre la farmacocinética de la fluvoxamina en los animales domésticos. En los perros, parece ser completamente absorbida; sólo el 10% de una dosis se excreta sin cambios por orina. La vida media parece ser similar a la de las personas (15 horas).

En los seres humanos, la fluvoxamina se absorbe después de la administración oral, pero la biodisponibilidad es de sólo un 50%, aproximadamente. La concentración plasmática máxima se produce entre 3 y 8 horas después de la administración. La pre-

sencia de alimento no parece afectar las características de la absorción de la droga. La fluvoxamina se distribuye por todo el cuerpo y su afinidad proteica es de alrededor del 80%. La droga se metaboliza extensamente en el hígado a metabolitos inactivos, los que son eliminados por orina. La vida media plasmática es de unas 15 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La fluvoxamina está contraindicada en los pacientes que muestran hipersensibilidad a la droga o a cualquier otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y en aquellos tratados con un inhibidor de la monoamino oxidasa o cisaprida. Considerar el empleo de dosis bajas en los pacientes con deterioro de la función hepática o gerontes.

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos de la fluvoxamina en perros o gatos no ha sido bien establecido. En los perros, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden causar letargia, alteraciones gastrointestinales, ansiedad, irritabilidad, insomnio/hiperactividad o jadeo. La anorexia es un efecto colateral común en caninos (por lo general, es transitorio y puede ser anulado aumentando en forma temporaria la palatabilidad del alimento y/o alimentando al paciente a mano). Algunos perros tienen anorexia persistente, lo que impediría continuar con el tratamiento. Se ha documentado la presentación de conductas agresivas en animales que previamente eran dóciles. En los gatos, pueden provocar sedación, disminución del apetito/anorexia, vómitos, diarrea, cambios de conducta (ansiedad, irritabilidad, disturbios del sueño) y modificaciones en el patrón de micción/defecación.

En las personas, las reacciones adversas comunes (>10%) incluyen efectos colaterales sexuales (eyaculación anormal, anorgasmia), agitación/nerviosismo, insomnio, náuseas, boca seca, constipación/diarrea, dispepsia, mareos, dolor de cabeza y somnolencia.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En las ratas, la fluvoxamina aumentó la mortalidad neonatal y se asoció con un menor peso al nacimiento.

La fluvoxamina ingresa en la leche materna, aunque parece poco probable que esto tenga importancia clínica.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Existen pocos datos para animales. Se ha informado que cualquier dosis por encima de 10 mg/kg puede causar temblores y letargia. Otros signos asociados con sobredois pueden incluir vómitos, somnolencia/coma, diarrea, hipotensión, alteraciones de frecuencia/ritmo cardíacos (bradicardia/taquicardia, cambios electrocardiográficos), convulsiones, etc.

La ciproheptadina puede ser útil en el tratamiento adyuvante del síndrome serotoninérgico.

Se han documentado muertes por sobredosis en personas; la dosis más alta documentada con la que los pacientes sobrevivieron fue 10.000 mg. Las recomendaciones terapéuticas incluyen protocolos estándares para la adsorción/eliminación de la droga desde el tracto gastrointestinal para las sobredosis posiblemente perjudiciales, junto con el tratamiento sintomático y de sostén. Los efectos de la serotonina pueden ser en cierto modo anulados por la

administración (oral o rectal) de ciproheptadina, a una dosis de 1,1 mg/kg. Las convulsiones u otros signos neurológicos pueden ser tratados con diazepam. En los perros, la droga tiene una vida media de eliminación de, aproximadamente, 15 horas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fluvoxamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BUSPIRONA. La fluvoxamina puede provocar una disminución paradójica de la eficacia clínia de la buspirona.
- CISAPRIDA. La fluvoxamina puede aumentar los niveles plasmáticos de cisaprida, conduciendo a toxicidad.
- CIPROHEPTADINA. Puede disminuir o revertir los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- DIAZEPAM, ALPRAZOLAM, MIDAZOLAM. La fluvoxamina puede aumentar los niveles de diazepam.
- DILTIAZEM. La fluvoxamina puede aumentar los efectos del diltiazem; se ha registrado bradicardia en personas que están tomando esta combinación de drogas.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo amitraz y, posiblemente, selegilina). Alto riesgo de síndrome serotoninérgico; su uso está contraindicado; en las personas, se requiere un período de descanso de 5 semanas una vez suspendida la administración de fluvoxamina, y 2 semanas de descanso cuando se interrumpe, en primer término, la administración del inhibidor de la monoamino oxidasa.
- METADONA. La fluvoxamina puede aumentar los niveles plasmáticos de la metadona, conduciendo a toxicidad.
- FENITOÍNA. Es posible un aumento de los niveles plasmáticos de fenitoína.
- PROPRANOLOL, METOPROLOL. La fluvoxamina puede aumentar los niveles plasmáticos de estos beta-bloqueantes; el atenolol puede ser más seguro si se requiere la administración de fluvoxamina.
- TEOFILINA. La fluvoxamina puede aumentar los niveles plasmáticos de teofilina.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., clomipramina, amitriptilina). La fluvoxamina puede aumentar los niveles en sangre de los antidepresivos tricíclicos y puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.
- WARFARINA. La fluvoxamina puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Consideraciones de laboratorio

No se han observado interacciones de laboratorio relacionadas con la fluvoxamina.

Posologías

CANINOS:

- a) Para el tratamiento de los desórdenes compulsivos: 0,5-2 mg/kg oral, 2 veces al día (Landsberg, 2004).
- b) Para el tratamiento de desórdenes de conducta: 1 mg/kg oral cada 12-24 horas (1-2 veces por día); se debe tratar al animal durante 3-5 semanas, como mínimo, para evaluar los efectos; proseguir el tratamiento hasta que el perro esté "bien", sin signos asociados con el diagnóstico o con algunos de nivel bajo constante (al menos otros 1-2 meses). Continuar durante otros 1-2 meses, como mínimo, de forma tal que se pueda hacer una evaluación confiable. Si se desea suspender

la administración de la droga, hacerlo en forma gradual en un lapso de 3-5 semanas (o más). El tratamiento debe durar un mínimo de 4-6 meses (Overall, 2001).

FELINOS:

- a) Para el tratamiento de los desódenes compulsivos: 0,25-0,5 mg/kg oral, 1 vez por día (Landsberg, 2004).
- b) Para el tratamiento de los desórdenes de conducta: 0,25-0,5 mg/kg oral cada 24 horas (1 vez al día); se debe hacer el tratamiento durante un mínimo de 3-5 semanas para evaluar efectos; seguir hasta que el gato esté "bien", sin signos asociados con el diagnóstico o con algunos de nivel bajo constante (al menos otros 1-2 meses). Continuar el tratamiento durante otros 1-2 meses, como mínimo, de forma tal que se pueda hacer una evaluación confiable. Si se desea suspender la administración de la droga, hacerlo en forma gradual en un lapso de 3-5 semanas (0 más). El tratamiento debe durar un mínimo de 4-6 meses (Overall, 2001).
- c) Para la aspersión de orina: 0,25 mg/kg oral cada 12 horas; evitar el uso junto con benzodiacepina (Seksel, 2006).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos, incluyendo apetito (peso).
- Considerar la realización de pruebas basales de la función hepática y electrocardiograma; volver a evaluar cuando sea necesario.

Información al cliente

- Este fármaco es más efectivo cuando se usa junto con un programa para la modificación de la conducta.
- Mantener este medicamento alejado de los niños y otras mascotas.
- Debido a que esta droga no ha sido muy utilizada en perros ni en gatos, sus efectos adversos y eficacia aún no han sido determinados del todo; los clientes deben informar al veterinario cualquier hallazgo anormal significativo.
- Los clientes deben comprender que es poco probable que esta droga tenga efectos inmediatos o en corto plazo, y hay que usarla durante meses de forma tal que pueda ocurrir un proceso adecuado.

Química/Sinónimos

El maleato de fluvoxamina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, se presenta como un polvo cristalino blanco (o casi blanco), libremente soluble y poco soluble en agua.

La fluvoxamina también se conoce como: DU-23000, desifluvoxamina, Dumirox®, Dumyrox®, Faverin®, Favoxil®, Felixsan®, Fevarin®, Floxex®, Floxyfral®, Fluvohexal®, Fluvosol®, Fluvoxadura®, Fluvoxin®, Luvox® y Maveral®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas disponibles en el comercio deben almacenarse en envases herméticos a temperatura ambiente (15-30 °C; 59-86 °F) y protegidas de la alta humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fluvoxamina (tabletas): 25 mg, 50 mg y 100 mg; genérico; (Rx).

FOMEPIZOL 4-METILPIRAZOL (4-MP)

Antizol-Vet®

ANTÍDOTO

Consideraciones al recetar

- Inhibidor sintético de la alcohol deshidrogenasa, usado para el tratamiento de la intoxicación con etilenglicol en los perros.
- ▶ Puede ser eficaz en gatos a dosis elevadas, si se administra dentro de las 3 horas de ingestión.
- ▶ Efectos adversos: la infusión IV rápida puede causar irritación venosa y flebosclerosis; la anafilaxis es posible.
- Diluirlo siguiendo las instrucciones disponibles en el kit comercial.
- Control y tratamiento de desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido/base.
- Puede inhibir la eliminación de etanol (y viceversa).
- El costo y la rápida disponibilidad son puntos que deben considerarse.

Usos/Indicaciones

El fomepizol se usa para el tratamiento de una intoxicación conocida o sospechada con etilenglicol en perros (y en personas). A dosis elevadas puede ser eficaz para el tratamiento de la ingestión reciente (dentro de las 3 horas) de etilenglicol en los gatos.

Farmacología/Acciones

El etilenglicol por sí mismo es sólo levemente tóxico en los perros, pero cuando se metaboliza a glicoaldehído, glicolato, ácido glioxálico y ácido oxálico, la acidosis metabólica resultante y la necrosis tubular renal pueden ser fatales. El fomepizol es un inhibidor competitivo de la alcohol deshidrogenasa, la principal enzima que actúa en la conversión del etilenglicol a glicoaldehído y otros metabolitos tóxicos. Esto permite que el etilenglicol se excrete por orina sin sufrir cambios, disminuyendo la morbimortalidad asociada con la ingestión de etilenglicol.

Farmacocinética

El fomepizol se elimina principalmente por los riñones y, aparentemente, exhibe acumulación dependiente de la dosis farmacológica con el correr del tiempo; por lo tanto, una reducción de las dosis subsiguientes puede ser una maniobra segura.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No hay contraindicaciones incluidas en los prospectos para el uso de fomepizol. Este producto es efectivo para el tratamiento de la intoxicación con etilenglicol en los gatos, pero se requieren altas dosis.

Efectos adversos

La administración IV rápida del fármaco concentrado puede causar irritación venosa y flebosclerosis. Diluir la droga siguiendo las instrucciones presentes en el "kit" comercial.

Durante un ensayo clínico, un perro desarrolló anafilaxis.

El uso de fomepizol solo, sin un adecuado control ni terapia adyuvante de sostén (por ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y ácido/base), puede conducir a una falla terapéutica. Si el animal se presenta dentro de 1-2 horas posteriores a la ingestión, se debe considerar la inducción del vómito y/o el lavado gástrico con carbón activado, a los efectos de evitar la absorción.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro del fomepizol durante la gestación, la lactancia o en reproductores no ha sido establecido. Sin embargo, debido a la morbimortalidad asociada a la intoxicación con etilenglicol, los beneficios del fomepizol superan a los riesgos en la mayoría de los casos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si la droga se excreta en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede causar una importante depresión del SNC. No se recomienda un tratamiento específico.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fomepizol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ETANOL. El fomepizol inhibe la alcohol deshidrogenasa; el metabolismo del etanol se reduce significativamente y puede ocurrir intoxicación por alcohol (depresión del SNC, coma y muerte). Por lo general, no se recomienda el uso conjunto, pero si se van a administrar ambas drogas, es obligatorio controlar los niveles en sangre del etanol.

Posologias

CANINOS:

a) Para el tratamiento de la intoxicación con etilenglicol: dosis de ataque inicial a 20 mg/kg IV; 12 horas después de ésta, dar 15 mg/kg IV; luego de 24 horas la dosis inicial dar nuevamente 15 mg/kg IV, y 36 horas después de la dosis inicial dar 5 mg/kg; se pueden administrar dosis adicionales de 5 mg/kg según sea necesario (en los animales que no se han recuperado o siguen teniendo etilenglicol en sangre) (Prospecto del producto; Antizol-Vet®).

FELINOS:

a) Para el tratamiento de la intoxicación con etilenglicol: en un primer momento, 125 mg/kg IV lenta; a las 12, 24 y 36 horas administrar 31,25 mg/kg IV. Además, instaurar fluidoterapia de sostén. Los gatos deben ser tratados dentro de las 3 horas de haber sucedido la ingestión. Aquellos cuyo tratamiento se inició a las 4 horas posingestión tuvieron una mortalidad del 100%, tanto con la administración de fomepizol como de etanol (Connally y Thrall, 2002).

Controles

- Niveles en sangre del etilenglicol (más importante para confirmar el diagnóstico, si es necesario, y para determinar si la terapia puede ser suspendida después de las 36 horas de tratamiento).
- Gases en sangre y electrólitos séricos.
- Estado de hidratación.
- Pruebas de función renal (por ej., flujo de micción y análisis de orina; NUS o creatinina sérica).
- En gatos: temperatura corporal.

Información al cliente

- Los clientes deben saber que el tratamiento de una intoxicación grave con etilenglicol consiste en la admisión a "terapia intensiva" y que el control y la terapia apropiados pueden ser muy costosos, en particular cuando el fomepizol se usa en perros de gran talla.
- Debido a que el tiempo es un factor esencial en este tratamiento, los clientes necesitarán tomar una decisión rápida. Los perros tratados dentro de las 8 horas posingestión tienen un pronóstico significativamente mejor que aquellos tratados una vez transcurridas 10-12 horas. Los gatos deben ser tratados dentro de las 3 horas posteriores a la ingestión.

Química/Sinónimos

El fomepizol, un inhibidor sintético de la alcohol deshidrogenasa, comúnmente se denomina 4-metilpirazol (4-MP). Su nombre químico es 4-m-etil-1H-pirazol. Tiene un peso molecular de 81; es soluble en agua y muy soluble en alcohol.

También puede ser conocido como 4-metilpirazol, 4-MP, fomepisol, fomepizolum y *Antizol*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las soluciones disponibles en el comercio deben guardarse a temperatura ambiente. El concentrado para inyección puede solidificarse a temperaturas inferiores a 25 °C; si esto ocurre, se debe resolubilizar haciendo correr agua caliente sobre el frasco. La solidificación y la resolubilización no afectan la potencia de la droga ni su estabilidad. Mantener el frasco reconstituido a temperatura ambiente y descartar su contenido después de 72 horas. Las soluciones reconstituidas pueden diluirse además con dextrosa al 5% en agua o solución salina normal para infusión IV.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Fomepizol: kit para inyección con 1,5 g; *Antizol-Vet*® (Jazz); (Rx). Aprobado para su uso en perros. **Nota:** a la dosis recomendada, 1 kit servirá para tratar a un perro de 26 kg; aquellos de mayor peso requerirán un kit adicional.

Preparación: si la droga se ha solidificado, dejar correr agua caliente sobre el frasco; agregar todo el contenido a un frasco con 30 ml de cloruro de sodio (entregado con el kit) y mezclar bien; la solución resultante tiene una concentración de 50 mg/ml.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fomepizol (concentrado para inyección, libre de conservantes): 1 g/ml, libre de conservantes (debe ser diluido) en frascos con 1,5 ml; *Antizol*® (Orphan Medical); (Rx).

FOSFATO, PARENTERAL FOSFATO DE POTASIO FOSFATO DE SODIO

ELECTRÓLITO

Consideraciones al recetar

- Para el tratamiento o la prevención de la hipofosfatemia.
- ▶ Contraindicaciones: hiperfosfatemia, hipocalcemia, insuficiencia renal oligúrica o si existe necrosis tisular. El fosfato de potasio está contraindicado si se presenta hiperpotasemia; el fosfato de sodio está contraindicado si hay hipernatremia.
- Precaución: enfermedades cardíacas (en especial si el paciente recibe digoxina) o renales.
- ▶ Efectos adversos: hiperfosfatemia (que conduce a hipocalcemia, hipotensión, insuficiencia renal o mineralización de tejidos blandos); es posible la presentación de hiperpotasemia o hipernatremia.
- Diluir antes de su administración por vía IV.

Usos/Indicaciones

El fosfato es útil en grandes volúmenes de líquidos administrados por vía parenteral para corregir o prevenir la hipofosfatemia, cuando no es posible sostener una adecuada ingesta oral de fósforo. La hipofosfatemia puede causar anemia hemolítica, trombocitopenia, desórdenes neuromusculares, alteraciones sobre el SNC, dolor óseo y articular, y descompensación en pacientes con enfermedad hepática cirrótica. Hay controversias acerca de si un "bajo fósforo" indica que el tratamiento es necesario.

Farmacología/Acciones

El fosfato está involucrado en varias funciones del cuerpo, incluyendo el metabolismo del calcio, la neutralización ácido-base, la utilización de la vitamina B, el depósito de hueso y varios sistemas enzimáticos.

Farmacocinética

El fosfato administrado por vía IV se elimina a través de los riñones. Es filtrado por los glomérulos, pero hasta el 80% es reabsorbido por los túbulos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Tanto el fosfato de potasio como el de sodio están contraindicados en los pacientes con hiperfosfatemia, hipocalcemia e insuficiencia renal oligúrica, o en aquellos que presentan necrosis tisular. El fosfato de potasio está contraindicado en caso de hiperpotasemia. Debe ser usado con cuidado en los pacientes con enfermedad cardíaca o renal. Hay que tener especial precaución cuando se utiliza esta droga en pacientes que están bajo tratamiento con digitálicos.

El fosfato de sodio también está contraindicado en pacientes con hipernatremia.

Efectos adversos

El sobreuso del fosfato parenteral puede conducir a hiperfosfatemia, lo que produce hipocalcemia (véase Sobredosificación, para

más información). El tratamiento con fosfato también puede provocar hipotensión, insuficiencia renal o mineralización de tejidos blandos. En los pacientes susceptibles puede producirse hiperpotasemia o hipernatremia.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche materna. Es poco probable que esto tenga importancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando los pacientes desarrollan hiperfosfatemia secundaria a la administración IV de fosfato de potasio, se debe detener la infusión de inmediato y dar el tratamiento parenteral apropiado con calcio para restablecer los niveles séricos de este último. Hay que controlar el nivel sérico de potasio y corregirlo, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo fosfatos, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- SALES DE ALUMINIO Y CALCIO (administradas por vía oral) y SEVELAMER. Puede reducir los niveles de fósforo.
- INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSI-NA (inhibidores de la ECA). Pueden causar retención de potasio. Cuando se usan con productos con potasio (como fosfato de potasio) pueden producir hiperpotasemia.
- DIGOXINA. Las sales de potasio (como el fosfato de potasio) deben ser usadas con mucho cuidado en los pacientes que están siendo tratados con digitálicos y no deben emplearse en pacientes digitalizados con bloqueo cardíaco.
- DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (por ej., espironolactona). Pueden causar retención de potasio. Cuando se los usa con productos con potasio (como el fosfato de potasio) pueden producir hiperpotasemia.

Posologías

Las formulaciones inyectables de fosfato de sodio o de potasio deben ser diluidas antes de su administración por vía intravenosa.

■ CANINOS Y FELINOS:

Para la hipofosfatemia:

- a) Para una hipofosfatemia significativa (<1,5 mg/dl) en pacientes que no pueden recibir suplementación oral: 0,06-0,18 mmol/kg IV dados en un lapso de 6 horas (0,01-0,03 mmol/kg/hora). Volver a controlar el nivel sérico de fósforo antes de continuar. Por lo general, se puede detener el tratamiento cuando el nivel sérico de fósforo alcanza 2 mg/dl (Hardy y Adams, 1989).
- b) Gatos: para la hipofosfatemia grave en la cetoacidosis diabética: fosfato de potasio a 0,01-0,03 mmol/kg/hora durante 6 horas por vía IV. Volver a controlar los niveles séricos de fósforo antes de continuar con el tratamiento. Para proporcionar una suficiente cantidad de potasio sin inducir hiperfosfatemia, administrar un 50-75% de cloruro de potasio y el resto como fosfato de potasio (Peterson y Randolph, 1989).
- c) Corregir la causa subyacente si es posible. Si la concentra-

ción sérica de fósforo es >1,5 mg/dl y es poco probable que disminuya más no suele ser necesario efectuar un tratamiento. Si es <1,5 mg/dl, hav signos clínicos o hemólisis, tratar el cuadro. También considerar la suplementación con fósforo durante las primeras 24 horas de tratamiento por cetoacidosis diabética. El objetivo del tratamiento es mantener el nivel sérico de fósforo >2 mg/dl sin causar hiperfosfatemia. Se prefiere la suplementación oral, con un laxante de fosfato neutralizado (por ej., Phospho Soda), una dieta comercial balanceada o leche. La hipofosfatemia grave se trata por vía IV, usando fosfato de potasio (3 mmol de fosfato/ml y 4,4 mEq de potasio/ml) o fosfato de sodio (cuando la suplementación con potasio está contraindicada; 3 mmol de fosfato/ml y 4 mEq de sodio/ml), a razón de 0,01-0,03 mmol/kg/hora, preferiblemente por infusión IV a velocidad constante. Evitar la hiperfosfatemia. Controlar el nivel sérico de fósforo cada 6-8 horas y ajutar la dosis (Nelson y Elliot, 2003b).

- d) En el tratamiento de la cetoacidosis diabética: 1/3 del potasio IV debe ser administrado como fosfato de potasio, en particular en los perros pequeños y los gatos, los cuales son más susceptibles a la hemólisis causada por la hipofosfatemia. Usar con cuidado ya que la sobresuplementación con fósforo puede producir calcificación metastásica e hipocalcemia (Greco, 2007b).
- e) En gatos con cetoacidosis diabética y fósforo sérico <2 mg/dl: infusión IV a velocidad constante con fosfato de potasio a 0,03-0,06 mmol/kg/hora; los casos de hipofosfatemia grave (<1 mg/dl) pueden requerir una dosis elevada (0,12-0,2 mmol/kg/hora. Volver a controlar el fósforo después de 6-12 horas. Como alternativa, se puede cubrir la mitad de los requerimientos con cloruro de potasio y la otra mitad con fosfato de potasio (Waddell, 2007b).

Controles

- Fosfato inorgánico sérico (fósforo).
- Otros electrólitos, incluyendo el calcio.

Química

El fosfato de potasio inyectable es una combinación de 224 mg de fosfato de potasio monobásico y 236 mg de fosfato de potasio dibásico. El pH del producto inyectable es 6,5 y tiene una osmolaridad de 7357 mOsm/L

El fofato de sodio inyectable es una combinación de 276 mg de fosfato de sodio monobásico y 142 mg de fosfato de sodio dibásico. El pH del producto inyectable es 5,7 y tiene una osmolaridad de 7000 mOsm/L.

Debido a que las preparaciones comerciales son una combinación de las formas mono y dibásicas, se deben prescribir y vender en términos de micromoles (mmol) de fosfato.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatiblidad

A menos que los fabricantes den instrucciones en contrario, almacenar el fosfato de sodio o de potasio a temperatura ambiente; proteger del congelamiento.

Los fosfatos pueden ser físcamente incompatibles con metales, tales como el calcio y el magnesio.

El fosfato de potasio inyectable es físicamente **compatible** con las siguientes soluciones IV y drogas: aminoácidos al 4% en dextrosa al 25%, dextrosa al 10% en solución lactada de Ringer, dextrosa al 10% en solución de Ringer, dextrosa al 2,5%-10% inyec-

table, cloruro de sodio al 0,45%-0,9%, sulfato de magnesio, clorhidrato de metoclopramida y clorhidrato de verapamilo.

El fosfato de potasio inyectable es físicamente incompatible con las siguientes soluciones o drogas: dextrosa al 2,5% en mitad de solución de Ringer o lactada de Ringer, dextrosa al 10%/cloruro de sodio al 0,9%, solución de Ringer inyectable, solución lactada de Ringer y clorhidrato de dobutamina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

No existen productos aprobados para uso parenteral que contengan sólo fosfato. Hay varios productos que contienen fosfato, pero que también incluyen calcio, magnesio, potasio y/o dextrosa; véase el prospecto de cada producto para obtener información específica. Los nombres comerciales de estos productos incluyen: Magnadex® (Osborn), Norcalciphos® (SKB), Cal-Dextro® Special y #2 (Fort Dodge) y CMPK® y Cal-Phos® #2 (TechAmerica); (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fosfato de potasio (inyectable): cada ml proporciona 3 mmol de fosfato (99,1 mg de fósforo/dl) y 4,4 mEq de potasio/ml en frascos con 5, 10, 15, 30 y 50 ml; genérico; (Rx).

Fosfato de sodio (inyectable): cada ml proporciona 3 mmol de fosfato (93 mg de fósforo/dl) y 4 mEq de sodio/ml en frascos con 10, 15, 30 y 50 ml; genérico; (Rx).

FURAZOLIDONA

Furoxone®

ANTIBACTERIANO/ANTIPROTOZOÁRICO

Consideraciones al recetar

- Nitrofurano antibacteriano/antiprotozoárico usado principalmente en perros y gatos; su disponibilidad es un punto a considerar.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida; animales destinados a consumo.
- Efectos adversos: son posibles las alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, espasmos y diarrea).
- Puede tornar el color de la orina a amarrillo oscuro o marrón; este efecto es inocuo.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Por lo general, la furazolidona es una droga de segunda elección en los pequeños animales para el tratamiento de las infecciones entéricas causadas por los microorganismos enumeradas más adelante. Debido a que ya no se comercializa en los EE.UU. puede ser difícil encontrarla.

Farmacología/Acciones

La furazolidona interfiere con los sistemas enzimáticos de las bacterias susceptibles. Su mecanismo de acción contra protozoarios susceptibles no está bien determinado. Tiene actividad contra Giardia, Vibrio cholerae, Trichomonas, coccidios y muchas cepas de

E.coli, Enterobacter, Campylobacter, Salmonella y Shigella. No todas las cepas son sensibles, pero la resistencia suele ser limitada y se desarrolla lentamente. La furazolidona también inhibe la monoamino oxidasa.

Farmacocinética

Hay información conflictiva sobre las características de absorción de la furazolidona. Debido a que aparecen metabolitos coloreados en la orina, es claro que se absorbe en cierto grado. Debido a que esta droga se emplea para el tratamiento de infecciones entéricas, la absorción sólo es importante en función de las reacciones adversas y las interacciones medicamentosas. Se ha informado que la furazolidona se distribuye en el líquido cefalorraquídeo. La droga absorbida se metaboliza rápidamente en el hígado y la mayor parte se elimina por orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La furazolidona está contraindicada en pacients con hipersensibilidad a la droga.

La FDA prohibe el uso extrarrótulo de la furazolidona en animales destinados a la producción de alimentos.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados con la furazolidona son, por lo general, mínimos. Pueden presentarse en forma ocasional anorexia, vómitos, espasmos gastrointestinales y diarrea. Algunas personas evidenciaron reacciones de hipersensibilidad a la droga. Debido a que también inhibe la monoamino oxidasa podría interactuar con muchas otras drogas y alimentos (véase Interacciones medicamentosas). La importancia clínica de estas interacciones sigue siendo poco clara, en particular considerando la escasa absorción de la droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro de la furazolidona durante la gestación no ha sido establecido ni tampoco se han encontrado informes respecto a su teratogenicidad. Sin embargo, un artículo (Tams, 2003b) menciona que la furazolidona no debería ser usada en gatas preñadas. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si la furazolidona ingresa en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información, pero la sobredosis moderada es poco probable que cause toxicidad significativa. Se pueden considerar los procedimientos de vaciamiento intestinal en caso de grandes sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo furazolidona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ALCOHOL. Con la furazolidona puede causar una reacción del tipo disulfiram.

Debido a que la furazolidona inhibe la monoamino oxidasa, no se recomienda su uso concurrente con las siguientes drogas, pues podría ocurrir una hipertensión peligrosa:

- **■** AMITRAZ
- **BUSPIRONA**

■ SELEGILINA

- AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS (fenilpropanolamina, efedrina, etc.).
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS
- PESCADO O POLLO (alto contenido de tiramina)

Consideraciones de laboratorio

■ La furazolidona puede causar falsos positivos en la determinación de glucosa en orina cuando se usa la prueba del sulfato cúprico (por ej., *Clinitest*®).

Posologías

CANINOS:

- a) Para la colitis amébica: 2,2 mg/kg oral cada 8 horas durante 7 días.
 - Para la coccidiosis: 8-20 mg/kg oral, durante 1 semana (Sherding y Johnson, 1994).
- b) Para el tratamiento contra *Giardia*: 4 mg/kg oral 2 veces por día (cada 12 horas) durante 7 días.
 - Para *Cystoisospora* spp: 8-20 mg/kg oral cada 12-24 horas, durante 5 días (Lappin, 2000).
- c) Para la coccidiosis: 8-20 mg/kg oral 1 vez por día, durante 7 días. Para la entamebiasis: 2,2 mg/kg oral cada 8 horas durante 7 días (Greene y Watson, 1998).

FELINOS:

- a) Para el tratamiento contra Giardia: 4 mg/kg oral, 2 veces por día (cada 12 horas) durante 7-10 días; si se requiere volver a tratar, el aumento de la dosis o la prolongación del período terapéutico pueden proporcionar un mejor resultado (Reinemeyer, 1992).
- b) Para el tratamiento contra *Giardia*: 4 mg/kg oral 2 veces por día (cada 12 horas), durante 7 días.
 - Para *Cystoisospora* spp: 8-20 mg/kg oral cada 12-24 horas, durante 5 días (Lappin, 2000).
- c) Para la coccidiosis: 8-20 mg/kg oral 1 vez por día, durante 7 días. Para la giardiasis: 4 mg/kg oral cada 12 horas, durante 5-10 días. Para la amebiasis: 2,2 mg/kg oral cada 8 horas, durante 7 días (Greene y Watson, 1998).
- d) Para la colitis amébica: 2,2 mg/kg oral cada 8 horas, durante 7 días;
 - Para la coccidiosis: 8-20 mg/kg oral, durante 1 semana. Contra *Giardia*: 4 mg/kg oral cada 12 horas durante 5 días (Sherding y Johnson, 1994).

EQUINOS:

a) 4 mg/kg oral 3 veces por día (Robinson, 1992).

Controles

 Eficacia (examen de materia fecal para las infecciones parasitarias).

Información al cliente

- La furazolidona puede cambiar el color de la orina a amarillo oscuro o marrón; esto no tiene importancia.
- Los clientes deben informar el desarrollo de efectos gastrointestinales graves o prolongados.

Química/Sinónimos

La furazolidona, un derivado sintético el nitrofurano antibacteriano/antiprotozoárico, se presenta como un polvo cristalino amarillo con sabor amargo. Es casi insoluble en agua. También se conoce como: nifurazolidonum, Enterolidon®, Exofur®, Furasian®, Furion®, Furoxona®, Fuxol®, Giarcid®, Giardil®, Giardiam®, Neo Furasil®, Nifuran®, Novafur®, Salmocide® y Seforman®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar el producto protegiéndolos de la luz y en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No hay productos sistémicos; se encuentra disponible un polvo/aerosol tópico al 4%. La FDA prohibe su uso en animales destinados a la producción de alimentos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ninguno; el producto para medicina humana llamado Furoxone® aparentemente ha sido retirado del mercado en los EE.UU. Las preparaciones pueden estar disponibles en farmacias magistrales.

FUROSEMIDA

I asix®

DIURÉTICO DEL ASA

Consideraciones al recetar

- ▶ Diurético del asa usado con frecuencia en muchas especies para el tratamiento de la cardiomiopatía congestiva, el edema pulmonar, el edema de la ubre, la nefropatía hipercalciúrica y la uremia, como terapia adyuvante en la hiperpotasemia y, en ocasiones, como agente antihipertensivo.
- Se emplea en los caballos de carrera para prevenir/reducir la hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio.
- Contraindicaciones: pacientes con anuria, hipersensibilidad o electrólitos muy disminuidos.
- Precaución: pacientes con alteraciones preexistentes en el equilibrio hidroelectrolítico, deterioro de la función hepática y diabetes mellitus.
- Efectos adversos: anormalidades hidroelectrolíticas (en especial hiponatremia); también ototoxicidad, malestar gastrointestinal, efectos hematológicos, debilidad e inquietud.
- ▶ Azotemia prerrenal si se presenta deshidratación.
- ▶ Fomentar una ingesta normal de alimento y agua.

Usos/Indicaciones

La furosemida se utiliza por su actividad diurética en todas las especies. En los pequeños animales se emplea para tratar la cardiomiopatía congestiva, el edema pulmonar, la nefropatía hipercalciúrica y la uremia, como terapia adyuvante en la hiperpotasemia y, en ocasiones, como agente antihipertensivo. En los bovinos, está aprobada para el tratamiento del edema de ubre posparto. Ha sido usada para ayudar a prevenir o reducir la epistaxis (hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio) en los caballos de carrera.

Farmacología/Acciones

La furosemida reduce la absorción de electrólitos en la sección ascendente del asa de Henle, disminuye la reabsorción de sodio y

cloruro, aumenta la excreción de potasio en el túbulo distal del riñón, y tiene un efecto directo en el transporte de electrólitos en el túbulo proximal. Los mecanismos exactos de los efectos de la furosemida no han sido establecidos por completo. No tiene efecto sobre la anhidrasa carbónica ni antagoniza la aldosterona.

La furosemida aumenta la excreción renal de agua, sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio, hidrógeno, amonio y bicarbonato. En los perros, la excreción de potasio resulta mucho menos afectada que la de sodio. Causa cierto grado de dilatación venosa en el riñón y un transitorio incremento de la tasa de filtración glomerular. El flujo sanguíneo renal está aumentado y puede ocurrir disminución de la resistencia periférica. Si bien la furosemida aumenta la secreción de renina, debido a sus efectos sobre la nefrona, no produce un incremento en la retención de sodio y agua. La furosemida puede provocar hiperglucemia pero en menor extensión que las tiacidas.

A dosis altas (10-12 mg/kg), aumenta el flujo linfático del conducto torácico en los perros. En los caballos, los cobayos y las personas, la furosemida tiene cierto efecto broncodilatador. Los gatos son más sensibles que otras especies a los efectos diuréticos de este fármaco.

Farmacocinética

La farmacocinética de la furosemida ha sido estudiada en forma limitada en los animales domésticos. En los perros, la biodisponibilidad oral es de casi 77% y la vida media de eliminación es, aproximadamente, 1-1,5 horas.

En las personas, la furosemida se absorbe en un 60-75% después de la administración oral. El efecto diurético se produce a los 5 minutos posadministración IV y 1 hora después de la dosis oral. El efecto máximo se produce, aproximadamente, 30 minutos después de la administración IV y 1-2 horas luego de la administración oral. La afinidad por las proteínas plasmáticas es del 95%, tanto en pacientes azotémicos como normales. La vida media sérica es de unas 2 horas, pero está prolongada en los pacientes con insuficiencia renal, uremia, insuficiencia cardíaca congestiva y en neonatos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La furosemida está contraindicada en pacientes con anuria o hipersensibles a la droga. Los fabricantes sugieren suspender la administración de la droga en los pacientes con enfermedad renal progresiva, si aumenta la azotemia y se produce oliguria durante el tratamiento.

La furosemida debe ser usada con cautela en aquellos pacientes con anormalidades preexistentes en el equilibrio hidroelectrolítico, deterioro de la función hepática (puede precipitar un coma hepático) y diabetes mellitus. Aquellos con cuadros que pueden conducir a anormalidades en el equilibrio hidroelectrolítico (por ej., vómitos, diarrea, etc.) deben ser controlados con cuidado. Los pacientes hipersensibles a las sulfonamidas también pueden mostrar hipersensibilidad a la furosemida (no se ha documentado en las especies veterinarias).

Efectos adversos

La furosemida puede inducir anormalidades hidroelectrolíticas. Se deben controlar el estado de hidratación y los desequilibrios electrolíticos (en especial, potasio, calcio, magnesio y sodio) del paciente. Puede producirse azotemia prerrenal, si ocurre una deshidratación moderada a grave. La hiponatremia es, probablemente, el punto más importante a considerar, pero se debe tener en cuenta que también pueden ocurrir hipocalcemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. Los animales cuya ingesta de agua y alimento

es normal tienen muchas menos probabilidades de desarrollar anormalidades hidroelectrolíticas que aquellos en los que no lo es.

Otros posibles efectos adversos incluyen ototoxicidad, en especial en los gatos que reciben altas dosis por vía IV. En los perros se requieren dosis superiores a 22 mg/kg IV para producir pérdida de la audición. Otros efectos ncluyen alteraciones gastrointestinales, efectos hematológicos (anemia, leucopenia) debilidad e inquietud.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la furosemida fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no se administran cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

La furosemida aparece en la leche; se desconoce la importancia clínica de esto para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} en los perros, después de la administración oral, es >1000 mg/kg, mientras que para la vía IV es >300 mg/kg. La sobredosificación por largo plazo, a razón de 10 mg/kg durante 6 meses, condujo al desarrollo de calcificación y fibrosis del parénquima renal en los perros.

La sobredosis aguda puede causar problemas en el equilibrio hidroelectrolítico, efectos sobre el SNC (desde letargia hasta coma y convulsiones) y colapso cardiovascular.

El tratamiento consiste en llevar a cabo los procedimientos estándares de vaciamiento intestinal después de una ingestión oral reciente. Evitar el uso concomitante de catárticos porque pueden exacerbar los desequilibrios hidroelectrolíticos que pueden ocurrir. Controlar de manera agresiva y tratar cualquier anormalidad hidroelectrolítica. Además, supervisar el estado respiratorio, neurológico y cardiovascular. Si es necesario, efectuar un tratamiento de sostén y sintomático.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo furosemida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSI-NA (por ej., enalapril, benacepril). Aumentan los riesgos de hipotensión, en particular en pacientes que presentan depleción de volumen o sodio secundario al uso de diuréticos.
- AMINOGLUCÓSIDOS (gentamicina, amikacina, etc.). Aumentan el riesgo de ototoxicidad.
- ANFOTERICINA B. Los diuréticos del asa pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad; hipopotasemia.
- CORTICOSTEROIDES. Aumentan el riesgo de ulceración gastrointestinal; hipopotasemia.
- DIGOXINA. La hipopotasemia inducida por la furosemida puede incrementar la posibilidad de toxicidad por digoxina.
- INSULINA. La furosemida puede alterar los requerimientos de insulina.
- RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES (por ej.,

atracurio, tubocurarina). La furosemida puede prolongar el bloqueo neuromuscular.

- PROBENECIDA. La furosemida puede reducir los efectos uricosúricos
- SALICILATOS. Los diuréticos del asa pueden reducir la excreción de salicilatos.
- SUCCINILCOLINA. La furosemida puede potenciarla.
- TEOFILINA. Los efectos farmacológicos de la teofilina pueden ser favorecidos cuando se la usa junto con la furosemida.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Como un diurético general:

a) 2,5-5 mg/kg (la dosis más baja es la sugerida para los gatos)
 1-2 veces por día, con un intervalo de 6-8 horas, oral, IV o
 IM (Prospecto del producto; Salix® - Intervet).

Para el edema cardiogénico o pulmonar:

- a) Como terapia adyuvante de la insuficiencia cardíaca congestiva: 0,5-2 mg/kg oral por día. El objetivo es encontrar la dosis más baja de furosemida que impida el desarrollo de efusión o edema. Esta dosis puede cambiar con el tiempo (Ware y Keene, 2000).
- b) Para el edema pulmonar grave (administración parenteral):
 Perros: hasta 7,7 mg/kg IV o IM cada 1-2 horas, hasta que la frecuencia respiratoria y/o las características de la ventilación mejoren;

Gatos: hasta 4,4 mg/kg IV o IM cada 1-2 horas hasta que la frecuencia respiratoria y/o las características de la ventilación mejoren.

Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (dosificación oral; a menudo en combinación con un inhibidor de la ECA y digoxina):

Perros: la dosis varía entre 1,1 mg/kg oral, día por medio, para la insuficienia cardíaca muy leve, y 4,4 mg/kg oral cada 8 horas, para las insuficiencias graves.

Gatos: la dosis varía desde 1,1 mg/kg oral cada 2-3 días, hasta 2,2 mg/kg cada 8-12 horas (pueden ser necesarias dosis de hasta 6,6 mg/kg cada 12 horas, o 15,4 mg/kg oral 1 vez por día en los gatos, en los que el tratamiento oral sea difícil de llevar a cabo).

Los animales deben beber adecuadas cantidades de agua o podrá producirse una grave deshidratación (Kittleson, 2000).

c) La filosofía para el tratamiento con furosemida es: "usar tanto como se requiera y tan poco como sea necesario". Previo al tratamiento, realizar un perfil de bioquímica sérica y un análisis de orina completo (o al menos evaluar la densidad urinaria).

Para el edema pulmonar grave (administración parenteral): Perros: hasta 8 mg/kg IV cada 1 hora, con terapia adyuvante (por lo general, se recomienda estricto reposo en jaula, oxigenoterapia, ungüentos tópicos de nitroglicerina y sujeción mínima) hasta mejoría.

Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo: se suele comenzar con 2 mg/kg oral cada 12 horas, haciendo los ajustes que sean necesarios. Rara vez se requiere una dosis superior a 4 mg/kg oral cada 8 horas. Si el paciente necesita más que esta dosis, agregar hidroclorotiacida a 2-4 mg/kg oral cada 12 horas. Sin embargo, ante esta situación,

- el pronóstico será pésimo. Fomentar la ingesta de alimento y agua. (Tobias, 2001).
- d) Usando furosemida a infusión IV a velocidad constante: el producto inyectable al 5% (50 mg/ml) puede diluirse en dextrosa al 5% en agua hata una concentración de 5 mg/ml o 10 mg/ml, sin que ocurra precipitación; administrar la solución final en forma de infusión IV a velocidad constante y ajustar la dosis entre 0,1-1 mg/kg/hora (Rush, 2005a).

Para la nefropatía hipercalcémica/hipercalciúrica:

a) Para el terapia adyuvante de la hipercalcemia moderada a grave. Es necesario lograr la expansión devolumen previo al uso de la furosemida; 2-4 mg/kg, 2-3 veces por día IV, SC u oral (Chew, Shenck y col., 2003).

Para la insuficiencia renal oligúrica aguda:

a) Comenzar con 2 mg/kg IV; si no se produce una diuresis sustancial en 1 hora, la dosis puede ser duplicada a 4 mg/kg. Si esta dosis no logra inducir diuresis, se puede aumentar a 6 mg/kg. Si la diuresis aún no resulta se puede considerar el uso de dosis muy altas de furosemida, de un diurético alternativo (por ej., manitol) o la combinación de furosemida y dopamina (Polzin, 2005a).

Para promover la diuresis en estado hiperpotasémico:

a) 2 mg/kg IV; intentarlo si el manitol fue inefectivo después de 1 hora (Seeler y Thurmon, 1985).

Como diurético, para el tratamiento de la ascitis:

a) 1-2 mg/kg oral o SC, 1-2 veces por día (Morgan, 1988).

HURONES:

Como terapia adyuvante de la insuficiencia cardíaca:

- a) 2-3 mg/kg IM o IV, en un comienzo, para la insuficiencia cardíaca congestiva fulminante; 1-2 mg/kg oral cada 12 horas para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo (Hoeffer, 2000).
- b) 1-4 mg/kg oral, SC, IM o IV, 2-3 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para la insuficiencia cardíaca congestiva: 2-5 mg/kg oral, SC, IM o IV, cada 12 horas; para el edema pulmonar: 1-4 mg/kg IV o IM cada 4-6 horas (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos y chinchillas: 5-10 mg/kg cada 12 horas (Adamcak y Otten, 2000).

■ BOVINOS

- a) 500 mg 1 vez por día o 250 mg 2 veces por día; 2 g oral 1 vez por día. El tratamiento no debe superar las 48 horas posparto (para el edema de la ubre) (Prospecto del producto; Lasix® Hoescht).
- b) 2,2-4,4 mg/kg IV cada 12 horas (Howard, 1986).

EQUINOS:

(Nota: véanse pautas para el uso de la furosemida en los animales de carrera.)

Como diurético:

- a) Como terapia adyuvante de la insuficiencia cardíaca congestiva: comenzar con 1-2 mg/kg IM o IV cada 6-12 horas para controlar el edema. Tratamiento a largo plazo: 0,5-2 mg/kg oral o IM cada 8-12 horas (Mogg, 1999).
- b) Como terapia adyuvante de la insuficiencia renal aguda: 2-4 mg/kg cada 6 horas (José-Cunilleras y Hinchcliff, 1999).

Para la prevención de la epistaxis:

- a) 0,3-0,6 mg/kg 60-90 minutos antes de la carrera (Robinson, 1987).
- b) 250 mg IV 4 horas antes de la carrera (Foreman, 1999).

AVES:

Como un diurético:

a) 0,05 mg/300 g IM, 2 ves por día (Nota: los loris son muy sensibles a este agente y pueden ser sobredosificados con facilidad) (Clubb, 1986).

REPTILES:

Para la mayoría de las especies:

a) 5 mg/kg IV o IM, según sea necesario (Gauvin, 1993).

Controles

- Electrólitos séricos, NUS, creatinina, glucosa.
- Estado de hidratación.
- Presión sanguínea, si está indicado.
- Signos clínicos de edema; peso del paciente, si está indicado.
- Evaluación de la ototoxicidad, en particular con tratamientos prolongados en gatos.

Información al cliente

■ Los clientes deben contactar al veterinario si se presentan signos clínicos correspondientes a desequilibrios hidroelectrolíticos, tales como excesiva sed, letargia, languidez, inquietud, reducción de la micción, malestar gastrointestinal y aceleramiento de la frecuencia cardíaca.

Química/Sinónimos

La furosemida, un diurético del asa relacionado estructuralmente con las sulfonamidas, se presenta como un polvo cristalino fino, inodoro, casi insípido, blanco a ligeramente amarillo. Tiene un punto de fusión de 203-205 °C con descomposición y un p K_a de 3,9. Es casi insoluble en agua, poco soluble en alcohol y libremente soluble en hidróxidos alcalinos. El producto inyectable tiene un pH ajustado a 8-9,3 con hidróxido de sodio.

La furosemida también se conoce como: frusemida, furosemidum y LB-502; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La furosemida en tabletas debe almacenarse en envases bien cerra-

dos y resistentes al paso de la luz. La solución oral debe mantenerse a temperatura ambiente y protegida de la luz y el congelamiento. El producto inyectable debe conservarse a temperatura ambiente. Se puede formar un precipitado si el producto inyectable es refrigerado, pero éste se resolubilizará al ser calentado, sin alteración de su potencia. El producto inyectable empleado en medicina humana (10 mg/ml) no debe usarse si tiene un color amarillento. El producto inyectable para uso veterinario (50 mg/ml) tiene normalmente un color ligeramente amarillo. La furosemida es inestable a pH ácido, pero es muy estable bajo condiciones alcalinas.

El producto inyectable (10 mg/ml) es físicamente **compatible** con casi todas las soluciones utilizadas para adminsitración IV y con las siguientes drogas: sulfato de amikacina, clorhidrato de cimetidina, sulfato de kanamicina, sulfato de tobramicina y verapamilo.

Es físicamente incompatible con los siguientes agentes: soluciones con ácido ascórbico, clorhidrato de dobutamina, epinefrina, sulfato de gentamicina, sulfato de netilmecina y tetraciclinas. Por lo general, no debe ser mezclada con antihistamínicos, anestésicos locales, alcaloides, hipnóticos u opiáceos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Furosemida (tabletas): 12,5 mg, 50 mg; Salix® (Intervet); Disal® Tablets (Boehringer Ingelheim), Furotabs® (Butler); genérico (Phoenix Pharmaceutical); (Rx). Estos productos pueden estar aprobados para su uso en perros y gatos.

Furosemida (solución oral; jarabe): 10 mg/ml en 60 ml; genérico (IVX, First Priority); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

Furosemida (inyectable): 50 mg/ml (5%) en frascos de 50 ml y 100 ml; Disal® Injection (Boehringer Ingelheim), Salix® Injection (Intervet), Furoject® (Butler); genérico (AgriLabs, IVX, Vet Tek, Phoenix Pharmaceutical); (Rx). Estos productos pueden estar aprobados para su uso en perros, gatos y caballos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Furosemida (tabletas): 20 mg, 40 mg y 80 mg; Lasix® (Aventis); genérico; (Rx).

Furosemida (solución oral): 10 mg/ml en frascos de 60 ml y 120 ml; 40 mg/5 ml en frascos de 500 ml y UD de 5 ml y 10 ml; genérico; (Rx).

Furosemida (inyectable): 10 mg/ml en frascos monodosis de 2 ml, 4 ml y 10 ml y frascos multidosis con 10 ml; genérico; (Rx).

GABAPENTINA

Neurontin®

ANTICONVULSIVANTE; ANALGÉSICO PARA EL DOLOR NEUROPÁTICO

Consideraciones al recetar

- Puede ser útil en perros y gatos como tratamiento adyuvante para las convulsiones parciales complejas o refractarias, o para el tratamiento del dolor.
- Cuidado en pacientes con disminución de la función renal, pero los perros metabolizan la medicación en forma parcial (30-40%) (las personas no).
- ▶ Evitar el uso de líquido oral que contenga xilitol en los perros.
- La sedación es el efecto adverso más probable, pero el perfil de efectos adversos no está bien definido en los animales.
- ► El costo puede ser un importante punto a considerar, pero puede disminuir, ya que en la actualidad hay disponibles productos genéricos.

Usos/Indicaciones

La gabapentina puede ser útil como tratamiento adyuvante para las convulsiones parcial compleja o refractaria, o para el tratamiento del dolor crónico en perros o gatos.

Farmacología/Acciones

La gabapentina tiene efectos analgésicos y puede prevenir la alodinia (sensación de dolor como resultado de un estímulo que normalmente no produciría nada) o hiperalgesia (respuesta exagerada a estímulos dolorosos). También tiene actividad anticonvulsivante. El mecanismo de acción de la gabapentina, tanto para sus acciones anticonvulsivantes o analgésicas, no se comprende. Si bien la gabapentina está estructuralmente relacionada con el GABA, no parece alterar la unión, la recaptación o la degradación del GABA, ni obrar como un agonista del mismo in vivo.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad oral es de alrededor del 80% a una dosis de 50 mg/kg. Los niveles plasmáticos máximos ocurren a las 2 horas posteriores a la administración, aproximadamente. La eliminación es, sobretodo, a través de la vía renal, pero la gabapentina es parcialmente metabolizada a N-metil-gabapentina. La vida media de eliminación es de unas 2-4 horas en los perros. No se encontraron datos sobre la farmacocinética en gatos. En las personas, la biodisponibilidad disminuye a medida que aumenta la dosis. A una dosis de 900 mg/día, el 60% será absorbida. El porcentaje absorbido se reduce a medida que la dosis aumenta hasta un mínimo de absorción del 27% cuando se administran 4800 mg/día. La presencia de alimento sólo altera de manera marginal la velocidad y la extensión de la absorción. La gabapentina se une a las proteínas plasmáticas sólo en cantidades mínimas; los niveles en el líquido cefalorraquídeo es,

aproximadamente, el 20% del encontrado en el plasma. La droga no se metaboliza en grado significativo y se excreta casi de manera exclusiva sin cambios por la orina. La vida media de eliminación en las personas es de alrededor de 5-7 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La gabapentina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debido a que ella se elimina por vía renal (prácticamente el 100% en las personas), debe usarse con cuidado en los pacientes con insuficiencia renal; si se requiere, se deberá considerar ajustar la dosis. En los perros, la medicación también se metaboliza, pero sólo en un 30-40% de la dosis, por lo que puede no ser necesario efectuar ajustes en aquellos perros con disfunción renal leve a moderada.

Por lo general, evitar el uso de la solución oral para personas (Neurontin®) en caninos, ya que contiene 300 mg/ml de xilitol. Como la dosis umbral que puede provocar hipoglucemia en los perros es, aproximadamente, 100 mg/kg, las dosis de hasta 15 mg/kg en animales que usan esta solución deberían ser seguras; sin embargo se necesitan más datos para confirmar este punto. Además, el xilitol puede ser hepatotóxico en los perros. En la actualidad, se piensa que una dosis de 500 mg/kg de xilitol es el umbral para esta toxicidad, pero ha habido informes anecdóticos acerca de que esto ocurre con dosis mucho más bajas. En los gatos, a la dosis usada en la actualidad, la toxicidad por xilitol no parece ser un problema con la gabapentina en solución oral, pero se la debe usar con cuidado.

Efectos adversos

Es probable que la sedación sea el efecto adverso más frecuente en los pequeños animales. Comenzando con la dosis del extremo inferior del rango, y aumentándola con el tiempo, se puede aliviar este efecto. En las personas, los efectos adversos más comunes asociados con la administración de gabapentina incluyen mareo, somnolencia y edema periférico.

La gabapentina se asoció con una mayor tasa de adenocarcinoma pancreático en las ratas machos. Se desconoce si este efecto corresponde a otras especies.

La suspensión abrupta de esta medicación ha conducido a convulsiones precipitadas por el retiro. En las personas, se recomienda la eliminación gradual de la droga, si se usa para la epilepsia.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En altas dosis (a la dosis máxima usada en las personas o por encima de ésta), la gabapentina fue asociada con varios efectos fetotóxicos y teratogénicos (por ej., demora en la osificación, hidronefrosis, pérdida fetal) en ratas, ratones y conejos.

La gabapentina ingresa a la leche materna. Se ha calculado que un infante humano lactante podría ser expuesto a una dosis máxima de 1 mg/kg/día. Esto es el 5-10% de la dosis terapéutica pediátrica usual (para niños de más de 3 años de edad). En los pacientes veterinarios, parece poco probable que esto sea un problema de importancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En las personas, se ha usado una dosis de hasta 49 g sin producirse mortalidad. Los efectos más probables incluyen ataxia, letargo/somnolencia, diarrea, etc.

La solución oral disponible en el comercio contiene 300 mg/ml de xilitol; una dosis de 0,33 ml/kg puede causar hipoglucemia o toxicidad hepática en los perros.

Hubo 256 exposiciones a la gabapentina, informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 211 fueron perros de los que 13 mostraron signos clínicos, y los restantes 45 casos fueron gatos de los cuales 11 evidenciaron signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros (registrados en orden decreciente de frecuencia) incluyeron letargo, ataxia, sedación, vómitos y ojos saltones. Los hallazgos comunes en gatos (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron ataxia, letargo, bradicardia, depresión y midriasis. El tratamiento es sobre todo de soporte con procedimientos de descontaminación general, que incluyen la provocación del vómito, y la administración de carbón activado y catárticos. La droga puede extraerse por hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben gabapentina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS. Los antiácidos orales, dados de manera concurrente con la gabapentina, pueden disminuir la biodisponibilidad oral en un 20%; si se necesita el uso de antiácidos, separar la administración de ambas drogas por 2 horas como mínimo.
- HIDROCODONA. La coadministración de gabapentina e hidrocodona puede incrementar el área bajo la curva de la gabapentina, y aumentar la eficacia y/o los efectos adversos de la droga. La gabapentina puede reducir el área bajo la curva de la hidrocodona y disminuir, posiblemente, la efectividad de la droga.
- MORFINA. Puede aumentar los niveles de gabapentina.

Consideraciones de laboratorio

Hay informes de que la gabapentina causa falsos positivos en la lectura de proteínas urinarias en las tiras reactivas Ames N-Multistix SG. El uso de la prueba de precipitación del ácido sulfosalicílico para determinar la presencia de proteínas urinarias es la recomendada para aquellos pacientes que reciben gabapentina.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento auxiliar en las convulsiones refractarias:

- a) 10-30 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Podell, 2006a).
- b) 25-60 mg/kg/día, oral, divididos en 3-4 tomas diarias; el autor usa al comienzo 10 mg/kg, oral, cada 8 horas (Dewey, 2005b).
- c) 10-30 mg/kg, oral, cada 8 horas. Nota: costoso y con beneficios limitados (Berry, 2003).

Como analgésico:

- a) Para el tratamiento adyuvante del dolor crónico o por cáncer: 3 mg/kg, oral, 1 vez por día (Lascelles, 2003).
- b) 1,25-10 mg/kg, oral, cada 24 horas (1 vez por día) (Hardie, 2006).

■ FELINOS:

Para el tratamiento auxiliar de las convulsiones refractarias:

a) 5 mg/kg, oral, 3 veces por día (Pearce, 2006b).

- b) 5-10 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Podell, 2006a).
- c) 10-30 mg/kg, oral, cada 8 horas (Nota: costoso y beneficios limitados) (Berry, 2003).

Como analgésico:

- a) 1,25-10 mg/kg, oral, cada 24 horas (1 vez por día) (Hardie, 2006).
- b) Para el tratamiento adyuvante del dolor crónico o del cáncer: 3 mg/kg, oral, 1 vez por día (Lascelles, 2003; Hardie, Lascelles y col., 2003).
- c) Para el manejo adyuvante de la analgesia asociada con el dolor neuropático: si bien se sugiere un rango de dosis en gatos de 2,5-5 mg/kg, oral, cada 12 horas, este autor comienza con una dosis de 5 mg/kg y aumenta (hasta 10 mg/kg), si no se ve efecto a las 2 horas de la administración. Se pueden requerir dosis más altas en gatos para el manejo de convulsiones, o por vocalización y revolcones. Suspender la administración de la droga con lentitud, o los pacientes pueden experimentar una peor sensación de dolor. Reducir la dosis en la insuficiencia renal. Por lo general, el límite de la dosis se alcanza cuando el paciente muestra sedación (Mathews, 2006).

Controles

- Nota: hasta el presente, los niveles séricos de gabapentina no se controlan.
- La eficacia clínica y los efectos adversos deben controlarse.

Información al cliente

 Los clientes deben informar cualquier efecto adverso significativo, como ataxia o hipersomnolencia.

Química/Sinónimos

La gabapentina se presenta como un sólido cristalino blancoblanquecino libremente soluble en agua. Tiene un p K_{a1} de 3,7 y un p K_{a2} de 10,7. Está estructuralmente relacionado con el GABA (ácido gama-aminobutiríco).

La gabapentina también puede conocerse como: CI-945, GOE-3450, Aclonium®, Equipax®, Gantin®, Gabarone®, Neurontin®, Neurostil® y Progresse®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas y tabletas disponibles en el comercio deben ser almacenadas a temperatura ambiente (25 °C), y se permiten los traslados a 15-30 °C. El líquido para uso oral debe almacenarse en el refrigerador a 2-8 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Gabapentina (cápsulas y tabletas): 100mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg (con cobertura); *Gabarone*® o *Gabapentina* (Ivax); *Neurontin*® (Pfizer); genérico; (Rx).

Gabapentina (en solución): 250 mg/5 ml (50 mg/ml) en 470 ml; Neurontin® (Pfizer); (Rx). Nota: contiene xilitol. Usar con cuidado en perros.

GEMCITABINA, CLORHIDRATO DE

Gemzar®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Agente antineoplásico que puede ser útil para el tratamiento de varios tumores en perros o gatos.
- Uso clínico muy limitado, y se están realizando investigaciones.
- La mielosupresión es el efecto adverso más probable.
- Muy costoso.

Usos/Indicaciones

El uso clínico muy limitado, y las investigaciones que se están llevando a cabo con esta droga a la fecha demuestran una eficacia clínica reducida. Sin embargo, podría ser útil como radiosensibilizante en tumores no resecables, como parte de protocolos combinados o como agente único en tumores que no son receptivos a tratamientos más aceptables. Seguir los reportes de las investigaciones para obtener información más actualizada.

En las personas, la gemcitabina ha mostrado ser eficaz para el tratamiento del carcinoma pancreático, el carcinoma pulmonar a pequeñas células, el linfoma, el carcinoma de vejiga y de otros tejidos blandos.

Farmacología/Acciones

La gemcitabina exhibe una especificidad de fase celular y actúa, sobre todo, sobre las células en fase S. También inhibe la progresión celular de fase G1 a S.

La gemcitabina se metaboliza a nivel intracelular a monofosfato de diflurodesoxicitidina, el cual luego es convertido a formas difosfato y trifosfato, los metabolitos que dan a la droga su actividad. El difosfato inhibe la ribonuclétido reductasa. El trifosfato compite con el trifosfato de desoxicitidina (el nucléotido "normal") para su incorporación a las cadenas de ADN.

Farmacocinética

En los perros, la gemcitabina exhibe eliminación de primer orden y tiene una vida media terminal de alrededor de 1,5-3,2 horas. El volumen de distribución (en estado estable) es 1L/kg, aproximadamente.

En las personas, los niveles de gemcitabina alcanzan un estado estable en unos 15 minutos durante una infusión de 30 minutos. La unión con las proteínas es despreciable. El volumen de distribución es de 50 L/m², aproximadamente. Menos del 10% de la droga se excreta por la orina sin cambios.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La gemcitabina está contraindicada en pacientes que muestran hipersensibilidad a la droga. Debe usarse con cuidado en aquellos con disminución de la función renal o hepática.

Efectos adversos

La gemcitabina puede causar mielosupresión y puede afectar las líneas eritrocitaria, lecucocitaria y plaquetaria, pero los neutrófilos y las plaquetas parecen ser los más afectados. El nadir para el recuento de neutrófilos suele ocurrir 3-7 días posadministración. Los efectos gastrointestinales se documentaron en los animales que reciben la droga pero, por lo general, son leves. También puede producirse hemorragia retiniana.

Un estudio piloto (Kosarek, Kissabeth y col., 2005) llevado a cabo con 19 perros que recibieron hasta 675 mg/m² cada 2 semanas, mostró una "toxicidad mínima y aceptable". Otro estudio (Turner, Hahn y col., 2006) realizado en perros con linfoma que recibieron gemcitabina como único agente terapéutico a 400 mg/m² por semana durante 3 semanas y descanso de una, mostró una disminución significativa del recuento plaquetario y de neutrófilos a los 7 días posadministración. Quince de los 21 perros del estudio requirieron una reducción de la dosis o una demora en la administración de la siguiente aplicación. Sólo 7 de los 21 perros terminaron el ciclo inicial de 4 semanas, y un segundo ciclo no produjo ninguna respuesta terapéutica objetiva.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las mujeres embarazadas, la gemcitabina fue designada por la FDA como una droga de clase D (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables, a pesar de sus posibles riesgos.)

Se desconoce si la gemcitabina se excreta en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay un antídoto conocido para la gemcitabina en una situación de sobredosis. Es posible el desarrollo de mielosupresión. El tratamiento es de soporte.

Interacciones medicamentosas

No se han observado interacciones específicas, pero los efectos tóxicos (mielosupresión, gastrointestinales) podrían ser aditivos cuando se usan con otras drogas que también causan esos efectos.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones específicas o a considerar.

Posologías

CANINOS:

a) Para el uso experimental en el adenocarcinoma pancreático: comenzar con 300 mg/m2 IV, administrados en 25-30 minutos por semana durante 3-4 semanas y luego una semana de descanso. Seguir las pautas de control delineadas más adelante. Considerar agregar un AINE (como deracoxib, piroxicam o meloxicam), si la salud renal y hepática es adecuada (de Lorimer, 2004b).

FELINOS:

a) Para el tratamiento experimental, cuando otros manejos estándares y las opciones publicadas se probaron y fallaron: 200 mg/m² en solución salina dados en 20 minutos. Seguir las pautas de control (véase más adelante) y no administrar, si hay un recuento de neutrófilos inferior a 2500 o un recuento plaquetario inferior a 80.000. Se puede dar durante 3-4 semanas consecutivas (si se tolera) y luego descansar una semana (de Lorimier, 2004a).

Controles

- Hemograma completo antes de cada aplicación.
- Examen fúndico semanal mientras dura el tratamiento.
- Previo a la terapia, efectuar una determinación basal de la función renal y hepática, y repetirla durante el tratamiento.

Información al cliente

 Los propietarios deben comprender que la experiencia veterinaria con esta droga es limitada y se la debe considerar "bajo investigación".

Química/Sinónimos

El clorhidrato de gemcitabina, un antineoplásico análogo nucleósido pirimidina sintético, se presenta como un sólido blancoblanquecino. Es soluble en agua y casi insoluble en etanol o solventes orgánicos polares. Su nombre químico es 2,2'-diflurodesoxicitidina.

La gemcitabina también puede conocerse como dFdC, LY-288022, Abine®, Antoril®, Gemcite®, o Gentriol® v Gemzar®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La gemcitabina no reconstituida debe guardarse a temperatura ambiente controlada (20-25 °C). Una vez reconstituida con cloruro de sodio al 0,9% sin conservantes, la solución resultante puede almacenarse a temperatura ambiente durante un lapso de hasta 24 horas. Cuando se congela a -20 °C, la solución reconstituida es estable hasta 1 semana. No refrigerar o podría ocurrir una recristalización. La solución reconstituida no debe ser de una concentración superior a 40 mg/ml (al menos 5 ml de diluyente en un frasco con 200 mg; 25 ml de diluyente para un frasco con 1 g). Se puede agregar más diluyente hasta lograr concentraciones tan bajas como 0,1 mg/ml.

La gemcitabina invectable es incompatible con los siguientes medicamentos cuando se administran a través de una conexión en Y: aciclovir, anfotericina B, cefoperazona, cefotaxima sódica, furosemida, imipenem, metotrexato, hemisuccinato sódico de metilprednisolona, mitomicina, piperacilina y proclorperacina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Gemcitabina, clorhidrato de (polvo liofilizado para inyección): 200 mg (en un frasco para 10 ml) y 1g (en un frasco para 50 ml); Gemzar® (Lilly); (Rx).

GEMFIBROZIL

Lopid®

ANTIHIPERLIPIDÉMICO ORAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Puede ser útil como tratamiento adyuvante (con dietas pobres en grasa) para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en perros y gatos.
- ▶ Muy poca experiencia y estudios clínicos no publicados en perros o gatos; no se ha establecido la eficacia ni la seguridad.

Usos/Indicaciones

El gemfibrozil puede ser útil para reducir la concentración sérica de triglicéridos en perros y gatos con hipertrigliceridemia, y cuando la dieta por sí sola no ha sido exitosa. Una referencia (Elliott, 2005) sugiere no agregar drogas al tratamiento de la hipertrigliceridemia, a menos que la concentración sérica de triglicéridos exceda los 500 mg/dl con signos clínicos asociados.

Farmacología/Acciones

Esta droga inhibe la lipólisis en el tejido adiposo y reduce la captación hepática de los ácidos grasos libres presentes en plasma, lo que causa una reducción de la producción de triglicéridos. En forma secundaria, el gemfibrozil inhibe la síntesis de la lipoproteína de muy baja densidad transportadora de apolipoproteína B, lo que reduce la producción de la lipoproteína de muy baja densidad y la incorporación de ácidos grasos de cadena larga a los triglicé-

Farmacocinética

No hay datos sobre la farmacocinética en perros y gatos. En las personas, el gemfibrozil se absorbe en forma rápida y completa a través del tracto gastrointestinal. La velocidad y la extensión de la absorción son mayores cuando se administra 30 minutos antes de las comidas. Tiene un alto porcentaje de unión con las proteínas plasmáticas y la concentración más alta de la droga se encuentra en hígado y riñones. En el hígado de las personas se forman 4 metabolitos principales, los cuales son principalmente excretados en orina. La vida media de eliminación es de 1,5 horas, aproximadamente. Las reducciones de los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de muy baja densidad se observan dentro de los 5 días; la reducción máxima se ve a las 4 semanas, aproximadamente, después de haber comenzado el tratamiento.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las contraindicaciones para el uso del gemfibrozil en perros y gatos no se conocen. En las personas, está contraindicada en pacientes con grave disfunción hepática o renal, o con conocida hipersensibilidad a la droga.

Usar con cuidado en perros o gatos, ya que hay muy pocos datos disponibles acerca de su seguridad.

Efectos adversos

Debido a que no hay estudios clínicos publicados sobre el uso del gemfibrozil en perros o en gatos, y el uso clínico ha sido muy limitado, se desconoce cuál es el perfil correcto de efectos adversos. Los informes anecdóticos refieren que la droga ha sido bien tolerada en los pocos pacientes que la recibieron, pero se ha documentado la presentación de dolor abdominal, vómitos, diarrea y función hepática anormal.

En las personas, los efectos adversos más comunes documentados son gastrointestinales (dispepsia, náusea, vómitos, diarrea, etc.) y neurológicos centrales (dolor de cabeza, parestesias, somnolencia, mareo y fatiga). Otros efectos adversos informados incluyen: miositis, alteraciones del gusto, visión borrosa, eccema y disminución de la libido/impotencia. Rara vez se observan reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión y aumento de los valores correspondientes a las pruebas de función hepática (AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina). Estudios a largo plazo llevados a cabo con ratas han demostrado un aumento de la tasa de presentación de tumores hepáticos benignos y malignos cuando las dosis se aproximaron a 1,3 veces la recomendada en las personas.

Seguridad en reproducción y lactancia

El gemfibrozil administrado a ratas hembras, previo y durante la gestación a 0,6-2 veces la dosis humana, produjo una disminución de la fertilidad y sus crías tuvieron una mayor incidencia de anormalidades esqueléticas. Cuando conejas preñadas recibieron 1-3 veces la dosis humana, el tamaño de las camadas fue menor, y en la dosis más alta (3 veces la recomendada) se observaron variaciones en el hueso parietal. En las personas, la FDA clasificó esta

droga como de categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas).

No se sabe si el gemfibrozil ingresa a la leche, y el uso seguro durante la lactancia no puede aseverarse.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información. Un niño de 7 años ingirió hasta 9 g y se recuperó con tratamiento de soporte. La DL_{50} oral en ratas es 1414 mg/kg. Considerar los protocolos de vaciamiento intestinal para las ingestiones recientes, y efectuar el tratamiento de soporte según se requiera. Controlar por la posible presentación de deshidratación y desequilibrio electrolítico cuando los vómitos y/o la diarrea son graves o persistentes. Controlar las pruebas de función hepática.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben gemfibrozil, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACIDAS, BETA-BLOQUEAN-TES Y ESTRÓGENOS. Es posible que puedan aumentar la concentración de triglicéridos.
- URSODIOL. Puede reducir la efectividad del gemfibrozil.
- WARFARINA. El gemfibrozil puede potenciar los efectos anticoagulantes.

Consideraciones de laboratorio

No hay consideraciones específicas asociadas con el gemfibrozil; véase Controles.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Para la hipertrigliceridemia que no ha sido controlada sólo con dieta:

- a) Perros: 150 mg-300 mg totales, oral, cada 12 horas; gatos: 7,5-10 mg/kg, oral, cada 12 horas (Jones, 2003).
- b) Perros: 200 mg totales, oral, 1 vez por día. Gatos: 10 mg/kg cada 12 horas (Elliot, 2005).

Controles

- Triglicéridos plasmáticos; el objetivo real del tratamiento es alcanzar un valor inferior o igual a 400 mg/dl.
- Valores basales y controles periódicos de: hemograma completo, pruebas de función hepática.
- Efectos adversos.
- Si el tratamiento es menos efectivo que lo esperado, asegurarse de que los clientes hayan seguido la dieta prescripta y el esquema de administración de la droga antes de modificar la dosis.

Información al cliente

- Los clientes deben comprender que el uso de esta droga en animales está bajo "investigación"; aunque aprobado en las personas, es poco lo que se sabe acerca de su uso en perros y gatos.
- El gemfibrozil se emplea junto con modificaciones en la dieta; la falta de cumplimiento de las recomendaciones sobre ella con seguridad anulará los beneficios del uso de este medicamento.
- Informar al veterinario cualquier efecto adverso significativo, como cambios en la conducta, nivel de actividad, efectos gas-

trointestinales (vómitos, diarrea, falta de apetito), ojos o membranas mucosas amarillos, etc.

Ouimica/Sinónimos

El gemfibrozil es un derivado del ácido fíbrico que se presenta como un sólido cristalino ceroso, prácticamente insoluble en agua, pero soluble en alcohol.

El gemfibrozil también se conoce como: CI-719, gemfibrozilo o gemfibrozilium; hay muchas marcas internacionales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad

El genfibrozil, en tabletas o cápsulas, debe almacenarse por debaio de los 30 °C en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Gemfibrozil (tabletas); *Lopid*® (Parke-Davis); genérico; (Rx) **Nota**: cápsulas con 300 mg están disponibles en Canadá.

GENTAMICINA, SULFATO DE

Gentoncin®, Garamycin®

ANTIBIÓTICO AMINOGLUCÓSIDO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico aminoglucósido parenteral con buena actividad contra varias bacterias, sobre todo, bacilos gramnegativos, pero también contra muchas cepas de estafilococos.
- Debido a los posibles efectos adversos, suele reservarse para infecciones importantes cuando se da por vía sistémica.
- ▶ Perfil de efectos adversos: nefrotoxicidad, ototoxicidad, bloqueo neuromuscular.
- Los gatos pueden ser más sensibles a los efectos tóxicos.
- ▶ Factores de riesgo para la nefrotoxicidad: enfermedad renal preexistente, edad (tanto neonatos como gerontes), fiebre, sepsis y deshidratación.
- ▶ Por lo general, se administra I vez por día.

Usos/Indicaciones

La toxicidad inherente de los aminoglucósidos limita su uso sistémico (parenteral) para el tratamiento de importantes infecciones causadas por bacterias gramnegativas cuando hay falta documentada de susceptibilidad a otros antibióticos menos tóxicos, o cuando la situación clínica dicta un tratamiento inmediato de una presunta infección por grampositivos antes de tener los resultados del cultivo y el antibiograma.

Hay varios productos con gentamicina aprobados para uso parenteral en perros, gatos, pollos, pavos y porcinos, aunque los productos inyectables para los pequeños animales parecen no comercializarse más. Aunque como rutina en los caballos se usa por vía parenteral, la gentamicina sólo está aprobada en esta especie para la infusión intrauterina. Los productos orales están aprobados para las infecciones gastrointestinales en porcinos y pavos. Para más información, véase la sección Posologías.

Farmacología/Acciones

La gentamicina tiene un mecanismo de acción y espectro de actividad (sobre todo para bacterias aeróbicas gramnegativas) similares a las de otros aminoglucósidos. Al igual que éstos, la gentamicina actúa sobre las bacterias susceptibles, presumiblemente, por medio de la unión irreversible con la subunidad ribosomal 30S, inhibiendo de esta forma la síntesis proteica. Tiene una acción bactericida que depende de la concentración.

El espectro de actividad de la gentamicina abarca muchas bacterias aeróbicas gramnegativas y algunas grampositivas, e incluye la mayoría de las especies de E. coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Enterobacter, Serratia, y Shigella, Mycoplasma y Staphylococcus. Varias cepas de Pseudomonas aeruginosa, Proteus y Serratia, que son resistentes a la gentamicina, pueden tratarse con amikacina.

La actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos se ve favorecida por un ambiente alcalino.

Los aminoglucósidos son inactivos contra hongos, virus y la mayoría de las bacterias anaeróbicas.

Farmacocinética

La gentamicina, al igual que otros aminoglucósidos, no se absorbe en un grado apreciable después de la administración oral o intrauterina, pero sí cuando se usa por vía tópica (no por piel ni vejiga) en el lavado durante las cirugías. Los pacientes que reciben aminoglucósidos por vía oral, y que presentan enteritis hemorrágica o necrótica, pueden absorber cantidades apreciables de la droga. Después de la administración IM en perros y gatos, los niveles máximos ocurren 1/2 a 1 hora más tarde. La invección subcutánea produce su nivel máximo ligeramente un poco después y con mayor variabilidad que lo ocurrido con la inyección IM. La biodisponibilidad por la inyección extravascular (IM o SC) es mayor al 90%.

Después de la absorción, los aminoglucósidos se distribuyen sobre todo en el líquido extracelular. Se encuentran en los líquidos ascítico, pleural, pericárdico, peritoneal, sinovial y de abscesos, y los niveles más altos en el esputo, las secreciones bronquiales y la bilis. Los aminoglucósidos se unen en un pequeño porcentaje a las proteínas plasmáticas (<20%; para la estreptomicina es del 35%). No cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica ni penetra en el tejido ocular. Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son impredecibles y varían entre el 0% y 50% respecto de los encontrados en el suero. Los niveles terapéuticos se encuentran en los huesos, corazón, vesícula y pulmón después de la administración parenteral. Los aminoglucósidos tienden a acumularse en ciertos tejidos, como el oído interno y el riñón, lo que puede explicar la toxicidad. Se han descrito volúmenes de distribución de 0,15-0,3 L/kg en los gatos y los perros adultos, y 0,26-0,58 L/kg en los caballos. El volumen de distribución puede ser significativamente mayor en neonatos y animales juveniles, debido a su mayor fracción de líquido extracelular. Los aminoglucósidos cruzan la placenta, pero un estudio no mostró niveles detectables en los potrillos cuando la gentamicina se administró en yeguas a término. En otras especies, las concentraciones fetales variaron entre el 15-50% de las encontradas en el suero materno.

La eliminación de los aminoglucósidos después de la administración parenteral ocurre casi por completo por filtración glomerular. La vida media de eliminación de la gentamicina se documentó en 1,82-3,25 horas en los caballos, 2,2-2,7 horas en los terneros, 2,4 horas en las ovejas, 1,8 horas en las vacas, 1,9 horas en los cerdos, 1 hora en los conejos y 0,5-1,5 horas en los perros y los gatos. Los pacientes con disminución de la función renal pueden evidenciar una vida media significativamente prolongada. En las personas con función renal normal, la velocidad de eliminación de los aminoglucósidos puede ser muy variable.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los aminoglucósidos están contraindicados en los pacientes que evidencian hipersensibilidad a este grupo de drogas. Debido a que ellas son, con frecuencia, los únicos agentes efectivos contra graves infecciones por bacterias gramnegativas, no hay otras contraindicaciones absolutas para su uso. Sin embargo, deben ser emplearse con mucho cuidado en pacientes con enfermedad renal preexistente, con el control concomitante y el ajuste del intervalo de dosificación. Otros factores de riesgo para el desarrollo de la toxicidad incluyen la edad (neonatos y gerontes), fiebre, sepsis y deshidratación.

Debido a que los aminoglucósidos pueden causar ototoxicidad irreversible, deben usarse con cautela en perros "de trabajo" (por ej., perros lazarillos, pastores, perros empleados por personas con impedimento de la audición, etc.).

Los aminoglucósidos deben emplearse con cuidado en pacientes con desórdenes neuromusculares (por ej., miastenia gravis), debido a su actividad bloqueante neuromuscular.

Puesto que los aminoglucósidos se eliminan principalmente a través de mecanismos renales, deben usarse con cuidado, haciendo controles séricos y ajustando la dosis en neonatos y gerontes.

A menudo, los aminoglucósidos están contraindicados en conejos, ya que en ellos afectan de manera adversa el balance de la flora gastrointestinal, pero las dosis se describen más adelante. Usar con cuidado.

Efectos adversos

Los aminoglucósidos tienen fama negativa por su nefrotoxicidad y ototoxicidad. Los mecanismos nefrotóxicos (necrosis tubular) de estas drogas no se comprenden por completo, pero es probable que estén relacionados con la interferencia con el metabolismo de los fosfolípidos en los lisosomas de las células del túbulo proximal del riñón, lo que produce la filtración de enzimas proteolíticas hacia el citoplasma. Por lo general, la nefrotoxicidad se manifiesta por el aumento de la concentración sérica de nitrógeno ureico, creatinina y nitrógeno no proteico, y disminución de la densidad específica de la orina y la depuración de creatinina. También se pueden observar proteinuria y células o cilindros en la orina. En la mayoría de los casos, la nefrotoxicidad es reversible una vez que la administración de la droga se suspende. Si bien la gentamicina puede ser más nefrotóxica que otros aminoglucósidos, la incidencia de nefrotoxicidad con todos estos agentes requiere igual cuidado y control.

La ototoxicidad (toxicidad a nivel del VIII par craneano) producida por los aminoglucósidos se puede manifestar por signos clínicos auditivos y/o vestibulares, y puede ser irreversible. Los signos clínicos vestibulares son más frecuentes con la estreptomicina, la gentamicina o la tobramicina. Los signos clínicos auditivos son más frecuentes con la amikacina, la neomicina o la kanamicina, otras formas pueden ocurrir con cualquiera de los antibióticos. Los gatos parecen ser muy sensibles a los efectos vestibulares de los aminoglucósidos.

Este grupo de antibióticos también puede causar bloqueo neuromuscular, edema facial, dolor/inflamación en el sitio de la inyección, neuropatía periférica y reacciones de hipersensibilidad. Rara vez, se desarrollan signos clínicos gastrointestinales, hematológicos y hepáticos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los aminoglucósidos pueden cruzar la placenta y, si bien es poco frecuente, pueden causar toxicidad en el VIII par craneano o nefrotoxicidad en los fetos. Debido a que la droga sólo puede usarse en infecciones importantes, los beneficios del tratamiento pueden exceder los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasificó esta medicación como de categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas puede ser aceptable, a pesar de sus posibles riesgos.)

En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta medicación se clasifica dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos, y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento sobrepasan con claridad a los riesgos.)

A pesar de que pequeñas cantidades de gentamicina pueden excretarse en la leche, el riesgo para las crías lactantes parecen ser mínimos.

Sobretoxicidad/Toxicidad aguda

Si se administra una sobredosis en forma inadvertida, se han recomendado 3 tratamientos: 1) la hemodiálisis es muy efectiva para reducir los niveles séricos de la droga, pero no es una opción viable para la mayoría de los pacientes veterinarios. 2) La diálisis peritoneal también reducirá los niveles séricos, pero es mucho menos efectiva. 3) Se ha informado que la complexación de la droga con ticarcilina (10-20 g/día en las personas) es casi tan efectiva como la hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben gentamicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS (penicilinas, cefalosporinas).

 Pueden tener efectos sinérgicos contra algunas bacterias; algunos tienen la posibilidad de inactivación in vitro (no administrarlos juntos) o in vivo (en pacientes con insuficiencia renal) de los aminoglucósidos.
- CEFALOSPORINAS. El uso concurrente de aminoglucósidos con cefalosporinas es algo controvertido. Las cefalosporinas podrían causar nefrotoxicidad aditiva cuando se usan con aminoglucósidos, pero esta interacción sólo ha sido bien documentada con la cefaloridina y la cefalotina (pero ya no están más en el mercado).
- DIURÉTICOS DEL ASA (por ej., furosemida, torsemida) u osmóticos (por ej., manitol). El uso concurrente de diuréticos del asa u osmóticos puede aumentar la nefrotoxicidad o la ototoxicidad de los aminoglucósidos.
- OTRAS DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., cisplatino, anfotericina B, polimixina B o vancomicina). Podrían aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES Y ANESTÉSICOS GENE-RALES. El uso concomitante con anestésicos generales o bloqueantes neuromusculares podría potenciar el bloqueo neuromuscular

Consideraciones de laboratorio

 La concentración sérica de gentamicina puede estar falsamente disminuida, si el paciente también está recibiendo un antibiótico beta-lactámico y el suero se almacena previo a la realización del análisis. Se ha recomendado que si la determinación va a demorarse, hay que congelar las muestras y, si es posible, tomarlas cuando el beta-lactámico esté en su menor concentración.

Posologías

Nota: la mayoría de los infectólogos ahora concuerdan en que los aminoglucósidos deben dosificarse una vez al día en la mayoría de los pacientes (mamíferos). Este esquema de dosificación produce un nivel máximo de concentración más alto, con la resultante mayor muerte bacteriana, y como los aminoglucósidos exhiben "efecto posantibiótico", las bacterias susceptibles que sobrevivieron por lo general no se replican tan rápidamente, aun cuando la concentración del antibiótico esté por debajo de la concentración inhibitoria mínima. Los períodos en los que los niveles son bajos pueden disminuir la "resistencia adaptativa" (las bacterias captan menos droga en presencia de una exposición continua). El esquema de administración de una vez al día también puede disminuir la toxicidad de los aminoglucósidos, ya que las menores concentraciones urinarias pueden significar una menor captación por parte de las células tubulares del riñón. No obstante, los pacientes neutropénicos (o inmunosuprimidos en cualquier otra forma) pueden beneficiarse con una dosificación más frecuente (cada 8 horas).

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para sepsis: 6 mg/kg, IV, 1 vez por día (Hardie, 2000).
- b) 6-8 mg/kg (la vía no está especificada) 1 vez al día (cada 24 horas). Los pacientes neutropénicos o inmunosuprimidos pueden necesitar ser dosificados cada 8 horas (dividiendo la dosis) (Trepanier, 1999).
- c) 8 mg/kg 1 vez por día o 2-4 mg/kg cada 8 horas IV, IM o SC (Aucoin, 2002b).
- d) Para infecciones urinarias localizadas: la primera dosis a 4,4 mg/kg, IM o SC, y luego seguir a 2,2 mg/kg, IM o SC, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 7 a 10 días.
 - Para infecciones ortopédicas y de tejidos blandos: 4,4-6,6 mg/kg, IV, IM o SC, 1 vez por día (cada 24 horas) durante menos de 7días.
 - Para bacteriemia, sepsis: 6,6 mg/kg, IV, IM o SC, 1 vez por día (cada 24 horas) durante menos de 7 días.
 - Controlar la función renal mediante evaluación del sedimento urinario y de los niveles séricos del nitrógeno ureico (Greene, Hartmann y col., 2006).
- e) Para la brucelosis: gentamicina: 5 mg/kg, SC, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 7 días; 2 ciclos de tratamiento, realizándolos en las semanas 1 y 4; además, administrar minociclina a 25 mg/kg, oral, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 4 semanas. Eventualmente, la doxiciclina puede remplazar la minociclina a la misma dosis a un costo más bajo. Los animales infectados pueden necesitar ser tratados durante 2 o más ciclos de 4 semanas. La evaluación secuencial de anticuerpos a intervalos de 3-6 meses es lo recomendado para controlar la eficacia del tratamiento. Controlar la función renal secundario a la terapia con gentamicina (Hartmann y Greene, 2005).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para sepsis: 6 mg/kg, IV, 1 vez al día (Hardie, 2000).
- b) 6-8 mg/kg (la vía no está especificada), 1 vez al día (cada 24 horas). Los pacientes neutropénicos o inmunocomprometi-

dos pueden necesitar ser dosificados cada 8 horas (dividiendo la dosis) (Trepanier, 1999).

- c) 8 mg/kg 1 vez por día o 2-4 mg/kg cada 8 horas IV, IM o SC (Aucoin, 2002b).
- d) Para infecciones urinarias localizadas: 2,2 mg/kg, IV, IM o SC, 1 vez por día (cada 24 horas) durante menos de 7 días. Para bacteriemia, sepsis: 4,4 mg/kg, IV, IM o SC, 1 vez por día (cada 24 horas) durante menos de 7 días.

Controlar la función renal por medio de la evaluación del sedimento urinario y de la concentración sérica de nitrógeno ureico (Greene, Hartmann y col., 2006).

HURONES:

Para infecciones susceptibles:

- a) 5 mg/kg, SC o IM, cada 24 horas; usar con cuidado o evitar el uso (Morrisey y Carpenter, 2004).
- b) 4-8 mg/kg, IM, SC o IV, y darla dividida en 2-3 aplicaciones diarias. Usar sólo cuando así lo indica el cultivo y su antibiograma (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 5-8 mg/kg 1 vez por día (se la puede dividir en 1 o 3 aplicaciones diarias), SC, IM o IV. Aumenta la eficacia y disminuye la toxicidad, si se administra 1 vez por día. Si se administra IV, diluirla a 4 ml/kg de solución salina y darla en un lapso de 20 minutos (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Chinchillas, gerbos, cobayos, hámsteres, ratones y ratas: 2-4 mg/kg, SC o IM, cada 8-24 horas (Adamcak y Otten, 2000).
- c) Chinchillas: 2-4 mg/kg, SC o IM, cada 8-24 horas) (Hayes, 2000).

BOVINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 4,4-6,6 mg/kg/día, IM, dividida en 3 aplicaciones diarias (Upson, 1988).
- b) Intramamaria: 100-150 mg cada 12 horas (Schultz, 1986).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Potrillos: 8-10 mg/kg cada 8-24 horas. Controlar los niveles para ajustar la dosis o el intervalo de dosificación (Furr, 1999).
- b) Adultos: 6,6 mg/kg, IV o IM, 1 vez por día (cada 24 horas). (Foreman, 1999; Chaffin, 2006a).
- c) Para infusión intrauterina: 0,5-2 g. Hay poco trabajo científico que apoye la recomendación de una dosis, el volumen que se debe infundir, la frecuencia, los diluyentes, etc. La mayoría de los tratamientos intrauterinos se llevan a cabo 1 vez por día o día por medio durante 3 a 7 días (Perkins, 1999).
- d) Potrillos: 7 mg/kg, IV o IM, 1 vez por día (cada 24 horas) (Giguere, 203a).

■ PORCINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para la colibacilosis de los neonatos: 5 mg, oral o IM, 1 vez (Información en el prospecto del producto; Garacin® Pig Pump y Piglet injection - Schering).
- b) Cerdos en destete y otros:

Colibacilosis: 1,1 mg/kg/día en el agua de bebida (a una concentración de 25 mg/3,8 L) durante 3 días.

Para la disentería del cerdo (*Treponema Hyodysenteriae*): 2,2 mg/kg/día en el agua de bebida (a una concentración de 50 mg/3,8 L) durante 3 días (instrucciones en el prospecto del

producto; Garacin® Soluble Powder y Oral Solution - Schering).

AVES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para faisanes y grullas: 5 mg/kg, IM, 3 veces por día durante 5-10 días.
 - Para codornices y loro gris africano: 10 mg/kg, IM, 3 veces por día.
 - Para guacamayos azules y dorados: 10 mg/kg, IM, 2 veces por día. La dosificación en un esquema de 1 o 2 veces por día puede ser efectiva en infecciones poco importantes. (Clubb, 1986).
- Para la esterilización intestinal o infecciones intestinales: 40 mg/kg, oral, 1-3 veces por día durante 2-3 días (Clubb, 1986).
- c) Para la neumonía (con carbenicilina o tilosina dada IM): 5-10 mg/kg, intratraqueal, 1 vez por día (Clubb, 1986).
- d) Ratidas: 5 mg/kg, IM, 1 vez por día. **Nota**: usar sólo como último recurso, ya que causa gota visceral (Jenson, 1998).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para la gastritis bacteriana en viboras: gentamicina a 2,5 mg/kg, IM, cada 72 horas junto con neomicina oral (15 mg/kg) y lactobacilus vivo oral (Burke, 1986).
- b) Para la enfermedad bacteriana del caparazón de las tortugas: 5-10 mg por día en tortugas de agua, día por medio en las tortugas de tierra, durante 7-10 días. En la mayoría de los casos se usa junto con un antibiótico beta-lactámico. Se recomienda comenzar el tratamiento con fluidos a 20 ml/kg. Mantener la hidratación y controlar los niveles de ácido úrico cuando sea posible (Rosskopf, 1986).

Controles (con uso parenteral)

- Eficacia (cultivos, signos clínicos asociados con infección).
- Toxicidad renal; datos basales de análisis de orina, concentración sérica de creatinina y nitrógeno ureico. A menudo, los cilindros en orina son el signo inicial de nefrotoxicidad inminente. La frecuencia de control durante el tratamiento es controvertida, pero la realización de un análisis de orina y la evaluación de la creatinina sérica a diario pueden no ser demasiado frecuentes.
- Se recomienda un control general de la toxicidad vestibular o auditiva.
- Niveles séricos de la droga, si es posible. Tomar la muestra a 1, 2 y 4 horas posteriores a la administración. La concentración máxima debe ser de 20 μg/ml, como mínimo, y la muestra tomada a las 4 horas debe tener una concentración inferior a 10 μg/ml (Papich, 2003c).

Información al cliente

- Con el entrenamiento adecuado, los propietarios pueden dar inyecciones subcutáneas en la casa, pero el control rutinario del tratamiento en relación con su eficacia y toxicidad deben realizarse igual.
- Los clientes deben comprender que existe la posibilidad de desarrollo de una grave toxicidad (renal u ótica) con este medicamento.

Química/Sinónimos

El sulfato de gentamicina es un aminoglucósido obtenido a partir del cultivo de *Micromonaspora purpúrea*, y se presenta como polvo blanco o beige soluble en agua e insoluble en alcohol. El producto

comercial es, en realidad, una combinación de sulfato de gentamicina C₁, C₂ y C₃, pero todos estos compuestos parecerían tener similar actividad antimicrobiana. El producto inyectable comercial tiene un pH de 3-5,5.

La gentamicina puede también conocerse como: gentamicini sulfas, NSC-82261 y Sch-9724; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El sulfato de gentamicina, tanto en su forma inyectable como en solución oral, debe almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C); se deben evitar el congelamiento y las temperaturas superiores a 40 °C. El polvo soluble debe guardarse a temperaturas de 2-30 °C. No guardar ni ofrecer agua de bebida medicada en envases oxidados, ya que la droga puede ser destruida.

Si bien los fabricantes no recomiendan que la gentamicina sea mezclada con otros agentes, es **compatible** y estable en todas las soluciones intravenosas comúnmente utilizadas y con las siguientes drogas: sulfato de bleomicina, cefoxitina sódica, clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, meticilina sódica, metronidazol (con solución de bicarbonato sódico o sin ella), penicilina G sódica y clorhidrato de verapamilo.

Las siguientes drogas o soluciones son incompatibles o sólo compatibles en situaciones específicas con la gentamicina: anfotericina B, ampicilina sódica, carbenicilina sódica, cefamandol naftato, cefalotina sódica, cefapirina sódica, clorhidrato de dopamina, furosemida y heparina sódica. La compatibilidad depende de factores tales como el pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

La inactivación in vitro de los aminoglucósidos por parte de los antibióticos beta-lactámicos está bien documentada. La gentamicina es muy susceptible a este efecto, y se recomienda evitar mezclar estos compuestos para administrarlos juntos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Gentamicina sulfato de (inyectable): 100 mg/ml en frascos con 100 ml y 250 ml; *Amtech*® *Gentamax* 100 (IVX), *Gentafuse*® (Butler), *Gentamax*® 100 (Phoenix Pharmaceutical), *Gentaved*® 100 (Vedco), *Gentozen*® (Schering-Plough), *Legacy*® (AgriLabs); genérico; (Rx). Aprobado para su uso en caballos.

Gentamicina, sulfato de (inyectable): 100 mg/ml (sólo para pollos) en frascos con 100 ml; *Garasol® Injection* (Schering-Plough); *Amtech® Gentapoult* (IVX); Productos de venta libre. Para usar en pollos de 1 día de edad (tiempo de retiro previo a faena = 5 semanas) y para pavos de 1-3 días de edad (tiempo de retiro previo a faena = 9 semanas).

Gentamicina, sulfato de (inyectable): 5 mg/ml en frascos con 250 ml; *Garacin*® *Piglet Injection* (Schering-Plough); Producto de venta libre. Aprobado para su uso en cerditos hasta los 3 días de edad. Tiempo de retiro previo a faena (cuando se emplea según lo autorizado) = 40 días.

Gentamicina, sulfato de (solución oral): 5 mg/ml en frascos con 118 ml con bomba aplicadora; *Amtech® Gentamicin Sulfate Pig Pump Oral Solution* (IVX); (Rx). Aprobado para su uso en cerdos neonatos solamente. Tiempo de retiro previo a faena = 14 días.

Gentamicina (polvo soluble): 333,33 mg/g en jarras con 360 g. Aprobado para su uso en cerdos al destete. Tiempo de retiro previo a faena = 10 días. *GenGard® Soluble Powder* (AgriLabs); (producto de venta libre).

Gentamicina (polvo soluble): 2 g de gentamicina/30 g de polvo en jarras con 360 g; *Garacin*® *Soluble Powder* (Schering-Plough); producto de venta libre. Aprobado para su uso en cerdos. Tiempo de retiro previo a faena (usado según lo autorizado) = 10 días.

También hay en el mercado un producto inyectable aprobado para uso veterinario en pollos y pavos como agregado al agua para ponedoras. Además existen formulaciones oftálmicas, óticas y tópicas, autorizadas para uso veterinario.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA (listado parcial):

Gentamicina, sulfato de (inyectable): 40 mg/ml (como sulfato) en frascos con 2 ml y 20 ml y cartuchos con aguja con 1,5 y 2 ml; 10 mg/ml (como sulfato) en frascos con 2 ml y *ADD-Vantage* con 60 mg, 80 mg y 100 mg; 0,8 mg/ml, 0,9 mg/ml y 1 mg/ml (como gentamicina base) en 100 ml; 1,2 mg/ml, 1,4 mg/ml y 1,6 mg/ml (como gentamicina base) en 50 ml; *Pediatric Gentamicin Sulfate* (Fujisawa); *Gentamicin Sulfate in 0,9% Sodium Chloride* (Hospira); genérico; (Rx).

También hay productos tópicos, óticos y oftálmicos.

GLIBURIDA

DiaBeta®, Micronase®

AGENTE ANTIDIABÉTICO DERIVADO DE LA SULFONILUREA

Consideraciones al recetar

- Agente antidiabético (tipo II) oral usado en medicina humana, que puede ser útil en los gatos.
- La glipizida se usa con mayor frecuencia; la gliburida puede ser útil si la glipizida no está disponible o si es importante tener que dosificar I vez por día.
- Contraindicaciones: graves quemaduras, trauma grave, infección grave, coma diabético u otros cuadros hipoglucémicos, cirugía mayor, cetosis, cetoacidosis u otras condiciones acidóticas significativas.
- Cautela en casos con insuficiencia adrenal o pituitárica no tratada; deterioro de la función tiroidea, renal o hepática; vómitos prolongados; fiebre alta; estado de mal nutrición o cuadro debilitante.
- ▶ Efectos adversos: GATOS: gastrointestinales (por ej., vómitos), hipoglucemia y hepatotoxicidad.
- ▶ Interacciones medicamentosas.
- No confundir la glipizida con la gliburida y, la glimepirida.

Usos/Indicaciones

La gliburida es un tratamiento alternativo, por vía oral, para la diabetes mellitus no dependiente de insulina en gatos, en particular si la glipizida no está disponible o si su administración de 2 veces al día no se tolera (por el gato o el propietario).

Farmacología/Acciones

Al igual que la glipizida y otras sulfonilureas orales, la gliburida disminuye la glucemia, tanto en pacientes diabéticos como normales. Si bien no se sabe cómo cumple esta acción, en un primer momento estimula la secreción desde las células β pancreáticas funcionales. También aumenta la actividad de la insulina en los

sitios posreceptores y reduce la producción de glucosa hepática basal, lo que puede explicar su efectividad en la administración a largo plazo.

Farmacocinética

La gliburida parece ser bien absorbida, pero se carece de datos acerca de la biodisponibilidad. Parecería que la presencia de alimento no afecta las características de absorción de la droga. Se distribuye a través de todo el cuerpo, inclusive el cerebro, y cruza la placenta. Aparentemente se metaboliza por completo (se presume que en el hígado). Los metabolitos se excretan tanto por heces como por orina. A pesar de que la vida media de eliminación en los gatos no se conoce, el esquema de administración de 1 vez al día parece ser efectivo en los gatos con diabetes mellitus no dependientes de la insulina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los agentes antidiabéticos orales están contraindicados con los siguientes cuadros: quemaduras graves, trauma marcado, infecciones graves, coma diabético u otros cuadros hipoglucémicos, cirugía mayor, cetosis, cetoacidosis u otros cuadros acidóticos significativos. La gliburida sólo debe emplearse cuando sus posibles beneficios superan los riesgos en los pacientes con insuficiencia adrenal o pituitárica no controlada; deterioro de la función tiroidea, renal o hepática; vómitos prolongados; fiebre alta; estado de mal nutrición o cuadros debilitantes.

Algunos pacientes con diabetes tipo II pueden tener su enfermedad complicada por la producción de excesivas cantidades de cortisol u hormona del crecimiento, que pueden antagonizar los efectos de la insulina. Estas causas deben descartarse antes de iniciar un tratamiento con antidiabéticos orales.

Efectos adversos

La experiencia con la gliburida es limitada en medicina veterinaria. La hipoglucemia, vómitos, ictericia y aumento de la actividad sérica de ALT (GPT) son todos posibles efectos. Si se desarrolla toxicidad, al volver a comenzar con el tratamiento se debe intentar con una dosis más baja una vez resueltos los signos clínicos.

Otros efectos adversos posibles (observados en las personas) incluyen: reacciones cutáneas alérgicas, artralgia, mielosupresión e ictericia colestásica.

La gliburida puede no ser efectiva en los gatos que demuestran resistencia a la insulina.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si la gliburida se excreta por leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Una profunda hipoglucemia es el principal punto que se ha de considerar después de una sobredosis. En las personas, se ha producido grave hipoglucemia con dosis relativamente bajas. Cuando se requiera, se deberán emplear protocolos de vaciamiento intestinal. Debido a su vida media más prolongada que la glipizida, puede ocurrir una hipoglucemia prolongada, y se pueden requerir el control de la glucemia y el tratamiento con glucosa por vía parenteral durante varios días. Las sobredosis masivas también pueden necesitar el control adicional de gases en sangre y electrólitos séricos, y un tratamiento de soporte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben gliburida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- **ALCOHOL**. Es posible la ocurrencia de una reacción símil disulfiram (anorexia, náuseas, vómitos).
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, itraconazol, fluconazol).

 Pueden aumentar los niveles plasmáticos de la gliburida.
- BETA-BLOQUEANTES. Pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes.
- CLORANFENICOL. Puede desplazar la gliburida de las proteínas plasmáticas.
- CIMETIDINA. Puede potenciar los efectos hipoglucemiantes.
- CORTICOSTEROIDES. Pueden reducir la eficacia.
- DIURÉTICOS TIACIDAS. Pueden reducir la eficacia hipoglucemiante.
- ISONIAZIDA. Puede reducir la eficacia hipoglucemiante.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA. Pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes.
- NIACINA. Puede reducir la eficacia hipoglucemiante.
- FENOTIACINAS. Pueden reducir la eficacia hipoglucemiante.
- FENITOÍNA. Puede reducir la eficacia hipoglucemiante.
- PROBENECIDA. Puede potenciar los efectos hipoglucemiantes.
- SULFONAMIDAS. Pueden desplazar la gliburida de las proteínas plasmáticas.
- SIMPATICOMIMÉTICOS. Pueden reducir la eficacia hipoglucemiante.
- AGENTES TIROIDEOS. Pueden reducir la eficacia hipoglucemiante.
- WARFARINA. Puede desplazar la gliburida de las proteínas plasmáticas.

Posologías

FELINOS:

Para la diabetes mellitus no dependiente de insulina:

- a) Dosis inicial a 0,625 mg (½ tableta de 1,25), oral, 1 vez por día (Nelson, 2000).
- b) Si el gato está por lo general bien, la pérdida de peso es leve, no tiene cetoacidosis y no presenta neuropatía periférica, puede tratarse con gliburida a una dosis de 2,5 mg totales, oral, 2 veces por día (Daminent, 2003).

Controles

- Exámenes semanales durante el primer mes de tratamiento, que incluyen examen físico, peso, glucosa y cetonas en orina, y varios exámenes de glucemia.
- Efectos adversos (vómitos, ictericia) y, en ocasiones, enzimas hepáticas y hemograma completo.

Información al cliente

- Los clientes deben ser informados acerca de los signos clínicos que deben observar, que indiquen hipoglucemia o hiperglucemia, y ser instruidos para comunicar tales hechos al veterinario.
- También hay que reforzar la necesidad de seguimiento del esquema de dosificación.

Química/Sinónimos

La gliburida, un agente antidiabético oral derivado de la sulfonilurea, se presenta como un polvo cristalino inodoro o casi, blanco o casi. A medida que el pH aumenta, la solubilidad aumenta. A pH 4 la solubilidad en agua es de, aproximadamente, 4 μg/ml, y a pH 9 es de 600 μg/ml. Tiene un pK_a de 6,8.

También puede conocerse como glibenclamida, glibenclamidum, glybenclamida, HB-419 y U-26452; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de gliburida deben almacenarse en envases bien, cerrados, mantenidos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Gliburida (tabletas): 1,25 mg, 2,5 mg y 5 mg; tabletas micronizadas: 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg y 6 mg; *Micronase® Glynase® Pres Tab* (Pharmacia & Upjohn); *DiaBeta®* (Hoechst Marion Roussel); genérico; (Rx).

Gliburida/metformina, clorhidrato de (en tabletas): 1,25 mg/250 mg; 2,5 mg/500 mg; y 5 mg/500 mg; *Glucovance*® (Bristol-Myers Squibb); genérico (PAR); (Rx).

GLICERINA, PARA USO ORAL

Osmoglyn®

AGENTE OSMÓTICO

Consideraciones al recetar

- Agente osmótico para uso oral, que reduce la presión intraocular y del líquido cefalorraquídeo.
- ▶ Contraindicaciones: pacientes con hipersensibilidad conocida, anuria (bien establecida), grave deshidratación, grave descompensación cardíaca, edema pulmonar agudo.
- Cuidado en la hipovolemia, enfermedad cardíaca o diabetes.
- ▶ Efectos adversos: vómitos (lo más común).

Usos/Indicaciones

La glicerina oral se usa, principalmente, para la reducción a corto plazo de la presión intraocular en los pequeños animales con glaucoma agudo. Su uso también puede ser considerado para reducir la presión del líquido cefalorraquídeo aumentado.

El efecto de descenso de la presión intraocular puede ser más variable que lo observado con el manitol, pero como puede darse por vía oral, puede ser una ventaja en ciertos casos.

Farmacología/Acciones

La glicerina, en dosis orales terapéuticas, aumenta la presión osmótica del plasma, de forma tal que el agua del espacio extracelular es conducida hacia la sangre. Esto puede disminuir la presión intraocular. El grado de este descenso depende de la dosis de la glicerina así como también de la causa y la extensión del aumento de la presión intraocular. La glicerina también disminuye el contenido de agua extracelular de otros tejidos, y puede causar deshidratación y disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo.

Farmacocinética

La glicerina se absorbe con rapidez a través del tracto gastrointestinal; el nivel sérico máximo suele ocurrir a los 90 minutos, y

la disminución máxima de la presión intraocular suele producirse a la hora posterior a la administración y persiste durante un lapso de hasta 8 horas. La glicerina se distribuye a través de toda la sangre y se metaboliza, principalmente, por el hígado. Alrededor del 10% de la droga se excreta sin cambios por orina. La vida media sérica en las personas es de alrededor de 30-45 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La glicerina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al producto. También en pacientes con anuria bien establecida que presentan grave deshidratación, descompensación cardíaca grave, o con edema pulmonar agudo franco o inminente.

La glicerina debe emplearse con cuidado en los animales cuando la barrera hemato-ocular no está intacta (hifema, uveítis), y en casos con hipovolemia, enfermedad cardíaca o diabetes. La retención urinaria aguda debe evitarse durante el período prequirúrgico.

Efectos adversos

La presentación de vómitos después de la administración es el efecto adverso más común observado con el uso de la glicerina. En las personas, el dolor de cabeza, las náuseas, la sed y la diarrea son efectos que también han sido informados.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de esta droga en los animales preñados se deseconoce; usar sólo cuando los posibles beneficios superen los riesgos del tratamiento. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se encontró información específica acerca de su uso seguro en la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica al respecto, pero se ha observado la presentación de arritmias cardíacas, coma hiperosmolar no cetósico y grave deshidratación.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben glicerina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA (por ej., acetazolamida, diclorfenamida). La administración concomitante de inhibidores de la anhidrasa carbónica o de agentes mióticos tópicos puede prolongar los efectos reductores sobre la presión intraocular de la glicerina.
- AGENTES MIÓTICOS TÓPICOS. La administración concomitante de agentes mióticos puede prolongar los efectos reductores sobre la presión intraocular de la glicerina.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Para glaucoma agudo:

- a) 1-2 ml/kg (de una solución al 50%); puede repetirse en 8 horas, si es necesario; retirar el agua durante 30-60 minutos después de la administración (Brooks, 1986; Brooks, 1990).
- b) 1-2 g/kg, oral (Herring, 2003).

c) 1-2 ml/kg (de una solución al 90%), oral, como única dosis en la mayoría de los casos; retirar el agua durante 3-4 horas después de la administración. El autor usa glicerina con frecuencia, debido a que es más rápida y fácil de administrar que el manitol y, la mayoría de las veces, es efectiva (Collins, 2006).

Controles

- Presión intraocular.
- Flujo de la micción.
- Estado de hidratación.

Ouímica/Sinónimos

La glicerina, un alcohol trihídrico, se presenta como un líquido higroscópico transparente, con sabor dulce y como un jarabe, con un olor característico. Es miscible con agua y alcohol, pero no en aceites. Las soluciones con glicerina son neutrales al papel tornasol.

La glicerina también puede conocerse como E422, glicerol, glycerol, glycerin y glycerolum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

La solución oral de glicerina debe almacenarse en envases herméticos mantenidos a temperatura ambiente; protegerla del congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno para uso sistémico.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Glicerina, líquido oral al 50% (0,6 g de glicerina/ml) en 220 ml; Osmoglyn® (Alcon); (Rx).

La glicerina también está disponible en solución oftálmica tópica y en supositorios o líquido para uso rectal laxante. La glicerina USP al 90% podría utilizarse en forma oral en los pequeños animales (véase dosis antes descrita).

Gliceril guayacolato - véase Guaifenesina

GLICOPIRROLATO

Robinul®

ANTICOLINÉRGICO (ANTIMUSCARÍNICO)

Consideraciones al recetar

- Agente antimuscarínico sintético similar a la atropina, disponible para uso oral y parenteral; empleado en varias indicaciones (bradicardia, premedicación, antídoto, etc.).
- ▶ Contraindicado en cuadros en los que los efectos anticolinérgicos serían perjudiciales (por ej., glaucoma de ángulo estrecho, taquicardia, íleo, obstrucción urinaria, etc.).
- Los efectos adversos están relacionados con la dosis y son de naturaleza anticolinérgica, e incluyen: secreciones secas; bradicardia inicial seguida por taquicardia; enlentecimiento de la motilidad de los tractos gastrointestinal y urinario; midriasis/cicloplegía.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El glicopirrolato inyectable está aprobado para su uso en perros y gatos. La FDA aprobó la indicación para estas especies como anticolinérgico preanestésico. La droga se utiliza también para el tratamiento de la bradicardia sinusal, el paro sinoatrial y el bloqueo atrioventricular incompleto, situaciones en las el tratamiento con anticolinérgicos, puede ser beneficioso. Cuando los agentes colinérgicos, como la neostigmina o la piridostigmina se usan para revertir al bloqueo neuromuscular debido al uso de relajantes musculares no despolarizantes, el glicopirrolato puede administrarse de manera conjunta para evitar los efectos muscarínicos periféricos de aquellos.

Farmacología/Acciones

Antimuscarínico con acciones similares a la atropina, el glicopirrolato es un compuesto amonio cuaternario y, a diferencia de la aquella, no cruza en forma apreciable hacia el SNC. Por lo tanto, no debería exhibir efectos adversos sobre el SNC en la misma extensión que la atropina. Para más información, véase la monografía Atropina.

Farmacocinética

Los agentes anticolinérgicos cuaternarios no se absorben por completo después de la administración oral, pero no se cuenta con datos cuantitativos respecto de la velocidad y la extensión de la absorción del glicopirrolato. En los perros, después de la administración IV, el inicio de la acción ocurre, por lo general, dentro del minuto. Después de la administración SC o IM, el efecto máximo se produce en, aproximadamente, 30-45 minutos posteriores a la inyección. Los efectos vagolíticos persisten durante 2-3 horas y el efecto antisialagogo (reducción de la salivación) permanece durante un lapso de hasta 7 horas. Después de la administración oral, los efectos anticolinérgicos del glicopirrolato pueden persistir durante 8-12 horas.

Hay poca información sobre los aspectos de la distribución del glicopirrolato. Siendo un compuesto de amonio cuaternario, está ionizado por completo; por lo tanto, tiene mala liposolubilidad y no ingresa con facilidad en el SNC o en el globo ocular.

El glicopirrolato cruza la placenta sólo en niveles marginales. Se desconoce si se excreta en la leche.

Se elimina con rapidez desde el suero después de administrarse por vía IV, y casi no hay droga detectable a los 30 minutos-3 horas posteriores a la dosificación. Sólo una pequeña cantidad se metaboliza y la mayor parte de la droga se elimina sin cambios por las heces y orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Un fabricante (Fort Dodge) del producto veterinario menciona como contraindicaciones para el uso del glicopirrolato en perros y gatos la hipersensibilidad a la droga y que no puede emplearse en animales preñados. Sin embargo, sería prudente dirigirse a Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias en la monografía Atropina.

Efectos adversos

A excepción de los pocos frecuentes efectos adversos sobre el SNC y del hecho que es ligeramente menos arritmogénico, es de esperar que el glicopirrolato tenga un perfil de efectos adversos similar al de la atropina. El fabricante del producto veterinario (Fort Dodge) menciona que a la dosis recomendada sólo se puede observar midriasis, taquicardia y xerostomía como efectos adversos en perros y gatos. Para más información, véase la monografía Atropina.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta medicación fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

No se ha encontrado información específica sobre la seguridad ante la lactancia; sin embargo, es poco probable que se excrete por la leche en cantidades sustanciales debido a su estructura cuartenaria.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, la DL_{50} para el glicopirrolato es 25 mg/kg IV. La dosis de 2 mg/kg IV por día durante 5 días por semana, durante 4 semanas no mostró signos de toxicidad. En el gato, la DL_{50} después de la inyección IM es 283 mg/kg. Debido a su estructura cuaternaria, se deben esperar mínimos efectos neurológicos centrales como consecuencia de una sobredosis de glicopirrolato, cuando se lo compara con la atropina. Véase la información presentada en la monografía Atropina para más datos.

Interacciones medicamentosas

Es de esperar que el glicopirrolato tenga interacciones medicamentosas similares a las del perfil mostrado por la atropina. Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben glicopirrolato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

Las siguientes drogas pueden aumentar la actividad o la toxicidad de la atropina y sus derivados:

- AMANTADINA.
- **OTROS ANTICOLINÉRGICOS.**
- RELAIANTES MUSCULARES ANTICOLINÉRGICOS.
- ANTIHISTAMÍNICOS (por ej., difenhidramina).
- DISOPIRAMIDA.
- MEPERIDINA.
- FENOTIACINAS.
- PROCAINAMIDA.
- PRIMIDONA.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., amitriptilina, clomipramina).
- AMITRAZ. La atropina puede agravar algunos signos observados en la intoxicación con amitraz, lo que conduce a la hipertensión y a una mayor inhibición de la peristalsis.
- ANTIÁCIDOS. Pueden disminuir la absorción de la atropina administrada por vía oral; dar la atropina (oral) al menos 1 hora antes de la administración de un antiácido (oral).
- CORTICOSTEROIDES (uso prolongado). Pueden aumentar la presión intraocular.
- DIGOXINA (de liberación lenta). La atropina puede aumentar los niveles séricos de digoxina; usar la digoxina en tabletas regulares o líquido oral.

- KETOCONAZOL. El aumento del pH gástrico puede disminuir la absorción gastrointestinal; administrar la atropina 2 horas después del ketoconazol.
- METOCLOPRAMIDA. La atropina y sus derivados pueden antagonizar las acciones de la metoclopramida.

Posologías

CANINOS:

Como un adyuvante de la anestesia:

- a) 0,011 mg/kg, IV, IM o SC (prospecto del producto; *Robinul-* V^{\otimes} Fort Dodge).
- b) 0,01-0,02 mg/kg, SC o IM (Bellah, 1988).

Para el tratamiento adyuvante de las bradiarritmias:

- a) 0,011 mg/kg, IV o IM (Russell y Rush, 1995).
- b) Asociado con la anestesia: 0,005-0,01 mg/kg, IV (Pablo, 2003a). Para reducir el hipersialismo:
- a) 0,01 mg/kg, SC, según sea necesario.

FELINOS:

Como adyuvante de la anestesia:

 a) 0,011 mg/kg IM, para ver un efecto máximo, esperar 15 minutos antes de comenzar la anestesia (prospecto del producto; Robinul-V® - Fort Dodge).

Para las bradiarritmias:

- a) 0,005-0,01 mg/kg IV o IM; 0,01-0,02 mg/kg SC (Tiley y Miller, 1986).
- b) Asociado con la anestesia: 0,005-0,01 mg/kg IV (Pablo 2003a).

HURONES:

Como premedicación:

a) 0,01 mg/kg SC o IM (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para la prevención de la bradicardia, y para disminuir las secreciones salivares y de las vías aéreas: 0,01-0,1 mg/kg IM, SC; 0,01 mg/kg IV (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: como adyuvante de la anestesia: 0,01-0,02 mg/kg SC, según sea necesario (Huerkamp, 1995).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)

Para el tratamiento de las bradiarritmias:

a) 0,005-0,01 (5-10 mg/kg) μg/kg IV (Mogg, 1999).

Como un broncodilatador:

 a) En un comienzo: 2-3 mg IM, 2-3 veces por día, para un caballo de 450 Kg (Beech, 1987).

Para el control de los efectos adversos muscarínicos presentados en el tratamiento con imidocarb:

a) 0,0025 mg/kg IV (Donnellan, Page y col., 2003).

Controles

Dependen de la vía de administración, la dosis y el motivo de su uso. Véase la monografía Atropina, para más información.

Información al cliente

- La administración parenteral de glicopirrolato es mejor realizarla por parte de un equipo de profesionales y en los lugares donde se disponga de los adecuados controles cardiovasculares.
- Si el animal está recibiendo tabletas de glicopirrolato, permitirle el libre acceso al agua y fomentar el beber cuando la boca seca sea un problema.

Química/Sinónimos

El glicopirrolato, un agente antimuscarínico amonio cuaternario sintético, se presenta como un polvo cristalino blanco con sabor amargo y casi inodoro; tiene un punto de fusión de 193-198 °C. Un gramo es soluble en 20 ml de agua v en 30 ml de alcohol. La inyección disponible en el comercio está ajustada a un pH de 2-3 y contiene alcohol bencílico al 0,9% como conservador.

El glicopirrolato también puede conocerse como bromuro de glicopirronio, AHR-504, Acpan®, Am Tech®, Gastrodyn®, Glycostigmin® y Robinul®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de glicopirrolato deben almacenarse en envases herméticos, y tanto las formas inyectables como las tabletas deben mantenerse a temperatura ambiente (15-30 °C).

El glicopirrolato es estable en condiciones comunes de luz y temperatura. En solución, es más estable a pH ácido y sufre una hidrólisis éster a un pH por encima de 6.

El glicopirrolato inyectable es estable en las siguientes soluciones IV: dextrosa al 5% en agua, dextrosa al 5% mitad de salina normal, solución de Ringer y solución salina. El glicopirrolato puede ser administrado a través de una guía de administración IV por la que circula una solución lactada de Ringer, pero ocurrirá una rápida hidrólisis si se coloca la droga dentro de la bolsa con dicha solución. Las siguientes medicaciones son compatibles con el glicopirrolato: sulfato de atropina, benzquinamida, clorhidrato de clorpromacina, fosfato de codeína, clorhidrato de difenhidramina, droperidol, droperidol/fentanilo, hidromorfona, clorhidrato de hidroxicina, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de meperidina/clorhidrato de prometacina, sulfato de morfina, metilsulfato de neostigmina, clorhidrato de oximorfona, clorhidrato de procaína, clorhidrato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina, bromuro de piridostigmina, bromhidrato de escopolamina y clorhidrato de trimetobenzamina.

Las siguientes drogas son incompatibles con el glicopirrolato: succinato sódico de cloranfenicol, fosfato sódico de dexametasona, diazepam, dimenhidrato, metohexital sódico, succinato sódico de metilprednisolona, lactato de pentozacina, pentobarbital sódico, secobarbital sódico, bicarbonato de sodio y tiopental sódico. También sería de esperar que otras drogas alcalinas (como el tiamilal) sean incompatibles con el glicopirrolato. La compatibilidad depende de factores tales como el pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Glicopirrolato (invectable): 0,2 mg/ml en frascos con 20 ml; Robinul-V® (Fort Dodge), AmTech® Glycopyrrolate Injectable (IVX); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Glicopirrolato (tabletas): 1 mg y 2 mg; Robinul® y Robinul Forte® (Horizon); genéricos; (Rx).

Glicopirrolato (inyectable): 0,2 mg/ml en frascos con 1ml, 2 ml, 5 ml y 20 ml; Robinul® (Robins); genéricos; (Rx).

GLIMEPIRIDA

Amaryl®

AGENTE ANTIDIABÉTICO DERIVADO DE LA SULFONILUREA

Consideraciones al recetar

- Agente antihiperglucémico para la administración una vez por día; podría ser útil como tratamiento adyuvante de la diabetes mellitus no dependiente de insulina en los gatos.
- Poca experiencia en felinos.
- Contraindicaciones: pacientes con hipersensibilidad a la droga o con cetoacidosis diabética.
- ▶ Puede ocurrir hipoglucemia.
- Podría haber interacciones medicamentosas importantes.
- No confundir glipizida, glimepirida y gliburida.

Usos/Indicaciones

La glimepirida puede ser útil como adyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina en los gatos. Su duración de acción en las personas permite dosificarla una vez por día, lo que podría ser beneficioso en estos animales. También puede tener menos efectos colaterales que la glipizida en gatos.

Farmacología/Acciones

La glimepirida aumenta la liberación pancreática de insulina a partir de las células β pancreáticas funcionales y, con el uso continuo, puede también aumentar la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. El mecanismo de acción exacto para estos efectos no está bien comprendido.

Farmacocinética

No hay datos sobre la farmacocinética de la droga en los gatos. En las personas, la glimepirida se absorbe por completo a través del tracto gastrointestinal. Los niveles máximos se producen en 2-3 horas; la presencia de alimento demora algo la presentación de la concentración máxima y disminuye el área por debajo de la curva en un 9%, aproximadamente. Tiene un volumen de distribución de 0,11 L/kg; más del 99% de la droga circulante está unida a las proteínas plasmáticas. La glimepirida se metaboliza en el hígado en dos metabolitos principales, como mínimo. Uno de ellos (M1) tiene una actividad equivalente a la de 1/3 el compuesto original; la depuración se produce a razón de 48 ml/minuto, y la vida media de eliminación es de unas 9 horas. Aproximadamente, el 60% de la medicación (como metabolitos) se excreta por la orina y el resto por las heces. La droga tiene una duración de la acción en las personas de 24 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La glimepirida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga o en aquellos con cetoacidosis diabética.

Efectos adversos

La presentación de hipoglucemia se ha documentado en el 1%, aproximadamente, de las personas que toman la droga. Mareo y astenia han sido informados; rara vez se ha observado en pacientes humanos la disminución de la función hepática, reacciones dermatológicas o reacciones hematológicas.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En los conejos y las ratas, la glimepirida no causó efectos teratogénicos cuando se la administró en altas dosis. Se producen algunas muertes intrauterinas cuando se induce hipoglucemia en las madres por la administración de la droga.

Parte del producto se excreta en la leche materna de las ratas. El fabricante recomienda suspender la administración de la droga en las personas que están en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede provocar hipoglucemia, que varía de leve a grave. El tratamiento consiste en la administración de glucosa y mantener un intenso control. Debido a la larga duración de la acción de la droga, los pacientes pueden necesitar recibir tratamiento de soporte aún después de la aparente recuperación.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben glimepirida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, itraconazol, fluconazol).

 Pueden aumentar los niveles plasmáticos de la glimepirida.
- BETA-BLOQUEANTES. Pueden potenciar los efectos hipoglucémicos.
- CLORANFENICOL. Pueden desplazar la glimepirida de las proteínas plasmáticas.
- CORTICOSTEROIDES. Pueden reducir la eficacia.
- DIURÉTICOS TIACIDAS. Pueden reducir la eficacia hipoglucémica.
- ISONIAZIDA. Puede reducir la eficacia hipoglucémica.
- NIACINA. Puede reducir la eficacia hipoglucémica.
- FENOTIACINAS. Pueden reducir la eficacia hipoglucémica.
- FENITOÍNA. Puede reducir la eficacia hipoglucémica.
- SULFONAMIDAS. Pueden desplazar la glimepirida de las proteínas plasmáticas.
- SIMPATICOMIMÉTICOS. Pueden disminuir la eficacia hipoglucémica.
- WARFARINA. Puede desplazar la glimepirida de las proteínas plasmáticas.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones de laboratorio específicas o que tengan que ser consideradas.

Posologías

FELINOS:

Para el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina:

- a) 2 mg totales por gato 1 vez por día (Bruyette, 2004).
- b) 1-2 mg totales por gato, oral, 1 vez por día (Scherk, 2005c).

Controles

■ Eficacia: se deben seguir los métodos estándares para el control de la eficacia del tratamiento de una diabetes (por ej., determi-

nación de la glucemia en ayuno, apetito, actitud, estado corporal, resolución de la polidipsia/poliuria y, quizás, la determinación de los niveles séricos de fructosamina y/o hemoglobina glucosilada).

■ Efectos adversos.

Información al cliente

■ Los clientes deben comprender que es un tratamiento que está "bajo investigación" en gatos, y deben informar al veterinario la presentación de cualquier efecto desfavorable.

Química/Sinónimos

La glimepirida, un agente antidiabético derivado de la sulfonilurea, se presenta como un polvo cristalino blanco a blanco-amarillento e inodoro, o casi.

La glimepirida puede también conocerse como: HOE-490, Amarel®, Amaryl®, Amarylle®, Euglim®, Glimepil®, Solosa® y Roname®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de glimepirida deben almacenarse entre 15 y 30 °C en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA VETERINARIA:

Glimepirida (en tabletas): 1 mg, 2 mg y 4 mg; *Amaryl*® (Aventis); genérico; (Rx).

GLIPIZIDA

Glucotrol®

AGENTE ANTIDIABÉTICO DERIVADO DE LA SULFONILUREA

Consideraciones al recetar

- ▶ Agente antidiabético oral (tipo II) usado en medicina humana, que puede ser útil en gatos.
- Contraindicaciones: graves quemaduras/traumas/ infecciones, coma diabético u otros cuadros hipoglucemiantes, cirugía mayor, cetosis, cetoacidosis y otros cuadros acidóticos graves.
- ➤ Cuidado ante la insuficiencia adrenal o pituitárica no tratada; deterioro de la función tiroidea, renal o hepática; vómitos prolongados; fiebre alta; mal nutrición o cuadro debilitante.
- Efectos adversos: GATOS: efectos gastrointestinales (por ej., anorexia, vómitos), hipoglucemia y toxicidad hepática.
- ▶ Interacciones medicamentosas.
- ▶ No confundir glipizida, glimepirida y gliburida.

Usos/Indicaciones

La glipizida puede ser beneficiosa para el tratamiento en gatos con diabetes mellitus tipo II, si el paciente tiene población de células β funcionantes. Se ha sugerido que hay dos situaciones en las que se puede recomendar el uso de esta droga: 1) si un propietario rechaza considerar el uso de insulina, debido en general al miedo a las agujas; y 2) cuando un gato parece estar relativamente bien con-

trolado con pequeñas dosis de insulina y el propietario muestra fuertes preferencias por no darla más (Feldman, 2005b).

Si bien la glipizida podría ser útil en el tratamiento de pacientes caninos con diabetes tipo II o III, desde el momento en que los perros que muestran hiperglucemia tienen una dependencia absoluta o relativa de la insulina, es poco probable que la glipizida sea efectiva.

Farmacología/Acciones

Las sulfonilureas descienden la glucemia tanto en diabéticos como en no diabéticos. El mecanismo de acción exacto no se conoce pero se piensa que estos agentes ejercen su efecto, principalmente, por medio de la estimulación de las células β presentes en el páncreas para provocar así la secreción adicional de insulina endógena. Los efectos extrapancreáticos incluyen un aumento de la sensibilidad de la insulina circulante. El uso continuo de las sulfonilureas parece aumentar la sensibilidad periférica a la insulina y reducir la producción de glucosa hepática basal. Los mecanismos por los que se producen estos efectos no están del todo explicados.

Farmacocinética

La glipizida se absorbe casi por completo y con rapidez después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta informada en las personas va desde el 80% hasta el 100%. La presencia de alimento puede alterar la velocidad de absorción, pero no su extensión. La glipizida tiene un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas. Es biotransformada principalmente en el hígado a metabolitos inactivos, los cuales serán excretados por la orina. En las personas, la vida media es de unas 2-4 horas. Los efectos sobre los niveles de insulina en los gatos tienden a ser de corta duración. El efecto máximo se produce a los 15 minutos, aproximadamente, y retorna a los valores basales después de unos 60 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los agentes antidiabéticos orales se contraindican en las siguientes situaciones: quemaduras graves, trauma grave, infección grave, coma diabético u otros cuadros hipoglucémicos, cirugía mayor, cetosis, cetoacidois y otros cuadros acidóticos significativos. La glipizida sólo debe usarse cuando sus posibles beneficios superan los riesgos en pacientes con insuficiencia adrenal o pituitárica no tratada; disminución de la función tiroidea, renal o hepática; vómitos prolongados; fiebre alta; mal nutrición o cuadros debilitantes.

Si bien la glipizida puede ser efectiva en un primer momento, puede volverse inefectiva en semanas o meses después de comenzado el tratamiento; más tarde, se necesitará la administración de insulina.

Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo II y III pueden tener su enfermedad complicada por la producción de excesivas cantidades de cortisol o de hormona del crecimiento, que pueden antagonizar los efectos de la insulina. Estas causas deben descartarse antes de iniciar un tratamiento con antidiabéticos orales.

Efectos adversos

Aproximadamente, el 15% de los gatos que reciben glipizida desarrollan efectos adversos gastrointestinales (por ej., anorexia, vómitos). Por lo general, los vómitos ceden en 2-5 días. Si persisten o si son graves, disminuir la dosis, aumentar el intervalo entre dosificación o, si es necesario, suspender la administración.

Algunos gatos que reciben esta droga han desarrollado hipoglucemia, pero la presentación de una hipoglucemia grave parece ser poco frecuente. Si ocurre un cuadro hipoglucémico, suspender la administración de la droga y volver a controlar la glucemia a la semana; se puede volver a comenzar el tratamiento con una dosis más baja o aumentar el intervalo de dosificación. Se han documentado efectos en el hígado. En un primer momento hay que controlar la actividad sérica de las enzimas hepáticas cada 1-2 semanas. Suspender la administración de glipizida en los gatos con elevación de los niveles de enzimas cuando desarrollan letargo, anorexia, vómito, o si la ALT excede las 500 UI/L; si ocurre ictericia, suspender la administración de glipizida y volver a comenzar con una dosis más baja cuando ella se resuelve; suspender su uso, si la ictericia vuelve a presentarse.

Otros efectos adversos posibles (observados en las personas) incluyen: reacciones alérgicas y mielosupresión.

La glipizida no parece ser efectiva en gatos que muestran resistencia a la insulina.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro durante la preñez no ha sido establecido. La glipizida tiene leves efectos fetotóxicos en las ratas cuando se le administra a 5-50 mg/kg; sin embargo, no se observaron otros efectos teratogénicos. Usar en animales preñados sólo cuando los beneficios superan los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si la glipizida ingresa en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} oral es superior a los 4 g/kg en todas las especies animales estudiadas. Una profunda hipoglucemia es el principal efecto que se ha de considerar en una sobredosis. Cuando se requiera, se deben emplear los procedimientos de vaciamiento intestinal. Debido a su vida media más corta que la clorpropamida, una hipoglucemia prolongada es menos probable con la glipizida, pero pueden, ser necesarios el control de la glucemia y el tratamiento con glucosa por vía parenteral durante varios días. Una sobredosis masiva también puede requerir control adicional (gases en sangre, electrolitos séricos) y tratamiento de soporte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben glipizida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALCOHOL. Se puede observar la presentación de una reacción tipo disulfiram (anorexia, náuseas, vómitos) en las personas que han ingerido alcohol dentro de las 48-72 horas de haber recibido glipizida.
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, itraconazol, fluconazol). Pueden aumentar los niveles plasmáticos de la glipizida.
- BETA-BLOQUEANTES. Pueden potenciar los efectos hipoglucémicos.
- CLORANFENICOL. Puede desplazar la glipizida de las proteínas plasmáticas.
- CORTICOSTEROIDES. Pueden reducir la eficacia.
- DIURÉTICOS, TIACIDAS. Pueden reducir la eficacia hipoglucémica.
- ISONIAZIDA. Puede reducir la eficacia hipoglucémica.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA. Pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes.
- NIACINA. Puede reducir la eficacia hipoglucémica.
- FENOTIACINAS. Pueden reducir la eficacia hipoglucémica.
- FENITOÍNA. Puede reducir la eficacia hipoglucémica.

- PROBENECIDA. Puede potenciar los efectos hipoglucemiantes.
- SULFONAMIDAS. Pueden desplazar la glipizida de las proteínas plasmáticas.
- SIMPATICOMIMÉTICOS. Pueden disminuir la eficacia hipoglucémica.
- AGENTES TIROIDEOS. Pueden reducir los efectos hipoglucemiantes.
- WARFARINA. Puede desplazar la glipizida de las proteínas plasmáticas.

Posologías

FELINOS:

Para la diabetes mellitus:

- a) En gatos no cetósicos que están relativamente sanos: en un comienzo, controlar el peso, glucosa/cetonas en orina, y varias mediciones de glucemia. Luego dar 2,5 mg por gato, oral, 2 veces por día junto con una comida. Después de 2 semanas, controlar de nuevo y, si no han ocurrido reacciones adversas, aumentar la dosis a 5 mg 2 veces por día y volver a evaluar en 2 semanas (Nelson, 2000; Nelson, 2006).
- b) 2,5-5 mg por gato, oral, 2 veces por día, combinados con dieta a base de fibra. Evaluar cada 1-2 semanas durante un período de 2-3 meses. Si la glucemia en ayuno disminuye a menos de 200 mg/dl, continuar con la misma dosis y volver a evaluar en 3-6 meses. Si la glucemia en ayuno es superior a 200 mg/dl después de 2-3 meses, suspender la administración de la droga y comenzar con la administración de insulina (Greco, 1999; Greco, 2000).
- c) Por lo general, si el gato está bien, la pérdida de peso es leve, no está cetoacidótico y no tiene neuropatía periférica, se puede tratar con glipizida a 2,5 mg totales, oral, 2 veces por día (Daminet, 2003).
- d) 5 mg por gato, oral, 2 veces por día; se puede disminuir la dosis, si ocurre hipoglucemia, o aumentar a 7,5 mg (máximo) 2 veces al día, si no se controla. Algo menos del 50% de los gatos pueden tolerar la droga, y mejorar los signos clínicos y los niveles de glucemia. La respuesta puede estar demorada, por lo que debe administrarse durante 4-8 semanas antes de tomar una decisión sobre su eficacia (opinión del autor, peso corporal, glucemia determinada a lo largo de un día cada 4 semanas) (Feldman, 2005b).

Controles

- Exámenes semanales durante el primer mes de tratamiento, que incluyen examen físico, peso corporal, glucosa y cetona en orina, y varias mediciones de glucemia.
- Efectos adversos (anorexia, vómitos, ictericia) y, en ocasiones, enzimas hepáticas y hemograma.

Información al cliente

- Los clientes deben estar informados acerca de los signos clínicos a observar que indiquen hipo o hiperglucemia, y ser instruidos en comunicar al veterinario la presentación de alguno de ellos.
- También se debe subrayar la necesidad de cumplir con el esquema de dosificación.

Ouímica/Sinónimos

La glipizida, un agente antidiabético derivado de la sulfonilurea, se presenta como un polvo blanquecino. Es casi insoluble en agua y tiene un pK, de 5,9.

La glipizida también puede conocerse como CP-28720, glipizidum, glidiacinamida o K-4024; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben almacenarse en envases herméticos resistentes al paso de la luz, mantenidos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Glipizida (tabletas): 5 mg y 10 mg; Glucotrol® (Pfizer); genérico; (Rx).

Glipizida (tabletas de liberación extendida): 2,5 mg, 5 mg y 10 mg; *Glucotrol*® *XL* (Pfizer); genérico; (Rx).

Glipicida/clorhidrato de metformina (tabletas con cubierta portectora): 2,5 mg/250 mg o 500 mg; 5 mg/500 mg; *Metaglip*® (Bristol-Myers-Squibb); genérico; (Sandoz); (Rx).

GLUCAGÓN

GlucoGen®

AGENTE HORMONAL

Consideraciones al recetar

- Hormona para aumentar la glucemia, que puede ser útil para el tratamiento de la hipoglucemia en los pequeños animales y, posiblemente, para el síndrome de hígado graso de las vacas lecheras.
- Puede ser efectivo para el tratamiento de la sobredosis con beta-bloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio.
- Se debe administrar por vía parenteral.
- Cuando se usa como infusión IV a velocidad continua, debe administrarse en condiciones en las que se pueda controlar la glucemia.
- ▶ Es poco probable que cause efectos adversos.

Usos/Indicaciones

En los pequeños animales, el principal uso para el glucagón es aumentar la glucemia en pacientes con excesivos niveles de insulina, ya sea endógena (insulinoma) o exógena (sobredosis de insulina). Podría emplearse en el tratamiento del síndrome de hígado graso en vacas lecheras.

En medicina humana, el glucagón se utiliza para el tratamiento de las manifestaciones cardíacas por la sobredosis de beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo con perros (Kerns, D. y col., 1997), se demostró que la insulina es superior al glucagón en el tratamiento de la sobredosis experimental de propranolol.

Farmacología/Acciones

Las principales acciones farmacológicas del glucagón son aumentar la glucemia y relajar el músculo liso del tracto gastrointestinal. El aumento de la glucemia se debe, principalmente, a la estimulación de la glucogenólisis hepática. Los mecanismos de acción para sus efectos gastrointestinales no se comprenden bien.

Farmacocinética

El glucagón debe administrarse por vía parenteral; se destruye en el intestino después de la administración oral. Luego de la inyección intravenosa, se logran niveles de glucosa máximos dentro del lapso de 30 minutos; los efectos hiperglucémicos persisten hasta

90 minutos posadministración. El glucagón se degrada en el plasma, el hígado y los riñones; en las personas, la vida media plasmática es de unos 10 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Por lo general, el glucagón no debe usarse en pacientes con feocromocitomas, ya que se pueden liberar catecolaminas lo que conduce a la hipertensión. Cuando se utiliza para un insulinoma, debe emplearse en situaciones en las que se puede controlar la glucemia de cerca. Si bien el glucagón puede ser útil para elevar la glucemia en los pacientes con insulinoma, en las personas debe emplearse con cuidado ya que puede aumentar la producción de insulina, y conducir a una mayor hipoglucemia una vez suspendida la administración de la droga.

Efectos adversos

Por lo general, el glucagón es bien tolerado, pero es posible que provoque náuseas y vómitos después de la administración. También es factible la presentación de hipopotasemia y de reacciones de hipersensibilidad (aunque muy poco frecuentes).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, el glucagón es designado por la FDA como de categoría B para su uso en el embarazo (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) Como una hormona de producción endógena, es poco probable que cause riesgos significativos en las crías.

Se desconoce si el glucagón ingresa en la leche materna, pero es poco probable que represente un peligro para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los efectos adversos vistos con la sobredosis incluyen náuseas, vómitos, diarrea, hipotonicidad gástrica y, posiblemente, hipopotasemia. Debido a que la vida media de eliminación del glucagón es muy corta, el tratamiento puede no ser necesario y sería de naturaleza sintomática. Si el paciente también está recibiendo betabloqueantes, se puede observar un mayor aumento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben glucagón, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANTICOAGULANTES. Pueden tener sus efectos aumentados cuando se administran junto con el glucagón; este efecto puede ser retardador. Se sugiere mantener el control por la posible presentación de hemorragias y evaluar la actividad de la protrombina, si el glucagón es necesario.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones de laboratorio relacionadas con el glucagón.

Posologías

■ CANINOS:

 a) Para las crisis hipoglucémicas (neuroglucopénicas) en pacientes con "insulinomas": se reconstituye 1 mg de glucagón siguiendo las instrucciones del fabricante y luego se agrega a 1000 ml de cloruro de sodio al 0,9%; esto da lugar a una solución de 1000 ng/ml (nanogramos/ml) (Nota: algunas referencias hacen mención a no mezclar o diluir con solución salina, sino usar sólo dextrosa al 5% en agua). En un primer momento, dar un bolo IV de 50 ng/kg y luego continuar con una infusión IV a velocidad constante, usando una bomba de infusión a 10-15 ng/kg/minuto. Puede ser necesario aumentar hasta 40 ng/kg/min para mantener un estado euglucémico (Smith, 2002c).

b) Para hipoglucemias refractarias en pacientes con insulinoma: preparar la solución como se describió en "a" y administrar al comienzo una infusión a 5 ng/kg/min, aumentar según sea necesario.

FELINOS:

a) Para las crisis hipoglucémicas (neuroglucopénicas) en pacientes con "insulinomas": se reconstituye 1 mg/kg siguiendo las instrucciones del fabricante y luego se agrega a 1000 ml de cloruro de sodio al 0,9% (Nota: algunas referencias hacen mención a que no se debe mezclar ni diluir con solución salina, sino sólo con dextrosa al 5% en agua). Comenzar con un bolo IV de 50 ng/kg y continuar con una infusión IV a velocidad constante, con bomba de infusión a 10-15 ng/kg/min. Puede ser necesario aumentar hasta 40 ng/kg/min para mantener el estado euglucémico (Smith, 2002c).

■ BOVINOS:

a) Para el tratamiento del hígado graso en las vacas lecheras en lactación inicial con más de 3,5 años de edad: 5 mg de glucagón en 60 ml de solución salina normal, SC, cada 8 horas (15 mg/día) durante 14 días (Bobe, Ametaj y col., 2003).

Controles

- Glucemia.
- Potasio sérico, si se emplea más allá del manejo a corto plazo.

Información al cliente

- El glucagón podría usarse para emergencia en pacientes ambulatorios para el tratamiento inicial de la hipoglucemia, pero la glucosa oral es, quizás, lo más apropiado para usar por parte de los clientes.
- El glucagón debe usarse sólo por infusión IV a velocidad constante en una situación en la que se pueda controlar la glucemia en forma adecuada.

Química/Sinónimos

El glucagón es una hormona secretada por las células α_2 del páncreas; es un polipéptido de cadena recta que contiene 29 amino-ácidos, cuya secuencia es constante en todos los mamíferos. Tiene un peso molecular de 3483. Cuando está en forma cristalina, es un polvo blanco-blanquecino relativamente insoluble en agua a pH fisiológico, pero es soluble cuando el pH es inferior a 3 y mayor a 9,5. El glucagón puede expresarse en términos de Unidades Internacionales (UI) o por peso. Una UI es equivalente a 1 mg de glucagón. En la actualidad, está disponible en el comercio como glucagón originado en ADN recombinante.

El glucagón también puede conocerse como glucagonum o HGF, y GlucaGen®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para reconstitución disponible en el comercio debe almacenarse a temperatura ambiente (20-25 °C); evitar el congelamiento y protegerlo de la acción de la luz. Una vez reconstituida con el diluyente provisto, la solución resultante debe ser transparente, con una consistencia similar al agua, y usarse de inmediato; cualquier porción no usada debe descartarse. Si la solución contiene formación en gel o partículas deberá, deshecharse.

Para preparar el glucagón para una infusión IV a velocidad continua, diluir 1 mg con el diluyente provisto o con agua estéril; dar vuelta con suavidad el frasco hasta disolver y luego hacer una nueva dilución con dextrosa al 5% en agua. Puede administrarse a través de una conexión en Y o con una válvula de 3 vías, si una solución de dextrosa corre por la tubuladura.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Glucagón (polvo para inyección): 1 mg (UI) con 1 ml de diluyente en frascos y jeringas; GlucaGen® Diagnostic Kit & GlucaGen HypoKit® (Novo Nordisk); Glucagon Emergency Kit® (Eli Lilly); (Rx).

GLUCOCORTICOIDES, INFORMACION GENERAL

Glucocorticoides, tabla comparativa

DROGA	DOSIS EQUIVALENTE ANTIINFLAMATORIA (EN MG)	POTENCIA ANTIINFLAMA- TORIA RELATIVA	ACTIVIDAD MINERALO- CORTICOIDE RELATIVA	VIDA MEDIA PLASMÁTICA EN PERROS (EN MIN) (EN PERSONAS	DURACIÓN DE ACCIÓN DESPUÉS DE ADMINIS- TRACIÓN ORALIV (IM)
Hidrocortisona (cortisol)	20	1	1-2	52-57 (90)	<12 horas
Betametasona succinato sódico fosfato sódico	0,6	25	0	(300+)	>48 horas
Dexametasona succinato sódico fosfato sódico	0,75	30	0	119-136 (200-300+)	>48 horas
Flumetasona	1,5	15-30	ž?	¿?	
Isoflupredona		17			
Metilprednisolona	a 4	5	0	91 (200)	12-36 horas
Prednisolona	5	4	1	69-197 (115-212)	12-36 horas
Prednisona	5	4	1	(60)	12-36 horas
Triamcinolona, acetonida de	4	5	0	(200+)	12-36 horas (semanas)

Usos/Indicaciones

Los glucocorticoides se han empleado en un intento de tratar prácticamente todos los malestares que aflijen al hombre o a los animales, pero hay tres amplios usos y rangos de dosificación para estos agentes: 1) remplazo de la actividad glucocorticoidea en pacientes con insuficiencia adrenal; 2) como agente antiinflamatorio; y 3) como inmunosupresor. Entre algunos de estos usos se incluye el tratamiento de: cuadros endocrinos (por ej., insuficiencia adrenal), enfermedades reumáticas (por ej., artritis reumatoidea), enfermedades del colágeno (por ej., lupus sistémico), estados alérgicos, enfermedades respiratorias (por ej., asma), enfermedades dermatológicas (por ej., pénfigo, dermatosis alérgica), desórdenes hematológicos (por ej., trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune), neoplasias, desórdenes del sistema nervioso (aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo), enfermedades gastrointestinales (por ej., exacerbación de la colitis ulcerativa) y enfermedades renales (por ej., síndrome nefrótico). Algunos glucocorticoides se utilizan en forma tópica en el ojo y la piel para varias alteraciones, o se inyectan dentro de articulaciones o lesiones. El listado anterior, por cierto, no es completo. Para dosis e indicaciones específicas dirigirse a la sección Posologías en la monografía correspondiente a cada glucocorticoide.

Farmacología/Acciones

Los glucocorticoides tienen efectos en casi todos los tipos celulares y aparatos/sistemas de los mamíferos. A continuación se muestra una revisión de estos efectos:

Aparato cardiovascular. Los glucocorticoides pueden reducir la permeabilidad capilar y favorecer, la vasoconstricción. Después de la administración de un glucocorticoide puede ocurrir un efecto inotrópico positivo relativamente no significativo desde el punto de vista clínico. El aumento de la presión sanguínea puede ser el resultado tanto de las propiedades vasoconstrictivas de la droga como del posible aumento del volumen sanguíneo.

Células. Los glucocorticoides inhiben la proliferación de los fibroblastos, la respuesta de los macrófagos al factor de inhibición de la migración, la sensibilización de los linfocitos y la respuesta celular a los mediadores de la inflamación. Estabilizan las membranas lisosomales.

Sistema nervioso central/Sistema nervioso autónomo. Los glucocorticoides pueden disminuir el umbral convulsivante, alteran el humor y la conducta, disminuyen la respuesta a los pirógenos, estimulan el apetito y mantienen el ritmo alfa. Son necesarios para la normal sensibilidad de los receptores adrenérgicos.

Sistema endocrino. Cuando los animales no están estresados, los glucocorticoides suprimen la liberación de ACTH desde la pituitaria anterior, lo que reduce o impide de esta forma, la liberación de corticosteroides endógenos. Los factores de estrés (por ej., la enfermedad renal, enfermedad hepática, diabetes) pueden, algunas veces, anular los aspectos supresores de los esteroides exógenos. Cuando se administran glucocorticoides a dosis farmacológicas, es factible la reducción de la liberación de las hormonas tiroideo-estimulante (TSH), folículo-estimulante (FSH), prolactina y luteinizante (LH). La conversión de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3) puede estar reducida por los glucocorticoides; los niveles plasmáticos de la hormona paratiroidea están aumentados. Los glucocorticoides pueden inhibir la función osteoblástica. La actividad de la vasopresina (HAD) está reducida en los túbulos renales, y puede producirse diuresis. Los glucocorticoides inhiben la unión de la insulina a sus receptores y los efectos posreceptores de la misma.

Sistema hematopoyético. Los glucocorticoides pueden aumentar el número de plaquetas circulantes, neutrófilos y eritrocitos, pero se inhibe la agregación plaquetaria. Se observan una disminución de la cantidad de linfocitos (periféricos), monocitos y eosinófilos, debido al secuestro de estas células en los pulmones y el bazo, y una rápida disminución de su liberación desde la médula ósea. Se encuentra disminuida la capacidad de extracción de los eritrocitos viejos. Los glucocorticoides pueden causar involución del tejido linfoideo.

Tracto gastrointestinal e hígado. Los glucocorticoides aumentan la secreción de ácido gástrico, pepsina y tripsina. Alteran la estructura de la mucina y disminuyen la proliferación de las células de la mucosa. La absorción de las sales de hierro y del calcio está disminuida, mientras que la absorción de los lípidos está aumentada. Los cambios hepáticos pueden incluir aumento del depósito de lípidos y glucógeno dentro de los hepatocitos, aumento de los niveles séricos de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Se puede observar un aumento significativo de los niveles séricos de la fosfatasa alcalina. Los glucocorticoides pueden causar aumentos menores en el tiempo de retención de la bromosulfoftaleina.

Sistema inmune (véanse también Células y Sistema Hematopoyético). Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles circulantes de los linfocitos T; inhiben las linfocinas; inhiben la migración de neutrófilos, macrófagos y monocitos; reducen la producción de interferón; inhiben la fagocitosis y la quimiotaxis, y el procesamiento de antígenos; y disminuyen la muerte intracelular. La inmunidad específica adquirida se ve menos afectada que la respuesta inmune inespecífica. Los glucocorticoides también pueden antagonizar la cascada del complemento y enmascarar los signos clínicos de infección. Hay una disminución del recuento de mastocitos y está suprimida la síntesis de histamina. Muchos de estos efectos sólo ocurren con dosis altas o muy altas, y hay diferencias de especie en la respuesta.

Efectos metabólicos. Los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis. La lipogénesis está aumentada en ciertas áreas del cuerpo (por ej., el abdomen), y el tejido adiposo puede ser redistribuido, alejándose de las extremidades hacia el tronco. Los ácidos grasos son movilizados desde los tejidos y aumenta su oxidación. Los niveles plasmáticos de los triglicéridos, colesterol y glicerol están aumentados. La proteína se moviliza desde la mayoría de las áreas del cuerpo (no desde el hígado).

Musculoesquelético. Los glucocorticoides pueden causar debilidad muscular (también presente si hay falta de glucocorticoides), atrofia y osteoporosis. El desarrollo óseo puede estar inhibido a través del bloqueo de la hormona del crecimiento y de la somatomedina, aumento de la excreción de calcio e inhibición de la activación de la vitamina D. La resorción de hueso puede estar aumentada. También pueden inhibir el desarrollo fibrocartilaginoso.

Efectos oftálmicos. El uso prolongado (tanto sistémico como tópico oftálmico) puede causar aumento de la presión intraocular y glaucoma, cataratas y exoftalmos.

Riñón y equilibrio hidroelectrolítico. Los glucocorticoides pueden aumentar la excreción de potasio y calcio, la reabsorción de sodio y cloro, y el volumen de líquido extracelular. La hipopotasemia y/o la hipocalcemia rara vez ocurren. Posterior a la administración de glucocorticoides, puede desarrollarse diuresis.

Piel. El tratamiento con corticoides puede asociarse con adelgazamiento del tejido dérmico y atrofia de la piel. Los folículos pilosos pueden estar distendidos, y puede producirse alopecia.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El uso sistémico de glucocorticoides está contraindicado ante infecciones fúngicas sistémicas (a menos que sea usado como terapia de remplazo en una enfermedad de Addison), cuando se le administra IM en pacientes con trombocitopenia idiopática y en pacientes hipersensibles a un compuesto en particular. El uso de glucocorticoides inyectables de liberación sostenida está contraindicado para el tratamiento a largo plazo de enfermedades sistémi-

En los animales que han recibido glucocorticoides por vía sistémica, más allá del tratamiento "de corto plazo" inicial, se debe suspender la administración mediante una reducción gradual de la dosis, ya que la función de la ACTH y los corticoides endógenos puede retornar con lentitud. Si un animal va a ser sometido a factores estresantes (por ej., cirugía, trauma, enfermedad, etc.) durante el proceso de descenso de la dosis o hasta que reasuma la función adrenal y pituitárica normal, se deberán administrar glucocorticoides adicionales.

Efectos adversos

Por lo general, los efectos adversos se asocian con la administración a largo plazo de estas drogas, en especial si se dan a altas dosis o no se utiliza un esquema de días alternos. En la mayoría de los casos, los efectos se manifiestan como signos clínicos de hiperadrenocorticismo. Cuando se administran a animales jóvenes y en crecimiento, los glucocorticoides pueden retardar el crecimiento. Mucho de los posibles efectos, adversos o no, fueron mostrados en la sección Farmacología.

En los perros, la polidipsia, polifagia y poliuria pueden observarse con el tratamiento a corto plazo, como así también con el esquema de dosificación a días alternos en los días en que se administra la droga. Los efectos adversos en perros incluyen: manto piloso seco y quebradizo, ganancia de peso, jadeo, vómito, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, lipidemias, activación o empeoramiento de la diabetes mellitus, pérdida de masa muscular y cambios de conducta (depresión, letargo, conductas viciosas). Puede ser necesario suspender la administración de la droga; el cambio a otro esteroide también puede aliviar el problema. Con la excepción de la tríada polidipsia/poliuria/polifagia, la presentación de efectos adversos asociados con el tratamiento antiinflamatorio a corto plazo es poco frecuente. Los efectos asociados con la dosis inmunosupresora son más comunes y, posiblemente, más graves.

Por lo general, los gatos requieren dosis más altas para lograr un efecto clínico, pero tienden a desarrollar menos efectos adversos. En ocasiones, se pueden observar polidipsia, poliuria, polifagia con ganancia de peso, diarrea o depresión. Sin embargo, con el tratamiento a largo plazo y altas dosis se pueden observar efectos "cushingoideos".

La administración de dexametasona o triamcinolona puede tener cierto papel en el desarrollo de laminitis en los caballos.

Seguridad en reproducción y lactancia.

Es probable que los glucocorticoides sean necesarios para el normal desarrollo del feto. Pueden requerirse para la adecuada producción de surfactante, y para el desarrollo normal de la mielina, retina, páncreas y glándulas mamarias. Las dosis excesivas durante la fase inicial de la preñez pueden conducir a efectos teratogénicos. En los caballos y rumiantes, los esteroides exógenos pueden inducir el parto cuando se administran en los estadios finales de la gestación.

Los glucocorticoides no unidos a las proteínas ingresarán a la leche. Las dosis altas o la administración prolongada a la madre

podrían inhibir el crecimiento de los recién nacidos lactantes. En las personas, varios estudios sugieren que las cantidades excretadas en la leche materna son despreciables con la prednisolona/prednisona a 20 mg/día o menos, o con una dosis de metilprednisolona igual o inferior a 8 mg/día. Las grandes dosis durante cortos períodos pueden no ser peligrosas para los infantes. Esperar 3-4 horas después de su uso antes de amamantar, y el uso de la prednisolona, en lugar de prednisona, puede disminuir la cantidad de corticoide recibida por el lactante.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los glucocorticoides dados a corto plazo tienen pocas probabilidades de causar efectos dañinos, aun en dosis masivas. Se ha registrado un caso de un perro que desarrolló signos neurológicos centrales agudos después de la ingestión accidental de glucocorticoides. Si se presentan signos clínicos, efectuar un tratamiento de soporte, según se requiera.

El uso a largo plazo de glucocorticoides puede conducir a efectos adversos importantes. Véase Efectos adversos para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben glucorticoides, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Su uso concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- AGENTES ANTICOLINESTERASAS (por ej., piridostigmina, neostigmina, etc.). En los pacientes con miastenia gravis, el uso concurrente de glucocorticoides y agentes anticolinesterasas puede conducir a una profunda debilidad muscular. Si es posible, suspender la administración de la anticolinesterasa al menos 24 horas antes a la administración de un corticosteroide.
- ASPIRINA (salicilatos). Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles sanguíneos de salicilato.
- CICLOFOSFAMIDA. Los glucocorticoides pueden también inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; se puede requerir un ajuste de la dosis.
- CICLOSPORINA. La administración conjunta de glucocorticoides y ciclosporina puede aumentar los niveles en sangre de cada una de estas drogas, por inhibición mutua del metabolismo hepático; no está clara la importancia clínica de esta interacción.
- **DIGOXINA**. Riesgo aumentado de arritmias, secundario a hipopotasemia.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (por ej., furosemida, tiacidas). La administración concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- EFEDRINA. Puede incrementar el metabolismo de los glucocorticoides.
- ESTRÓGENOS. Los efectos de la hidrocortisona, y tal vez de otros glucocorticoidese, pueden potenciarse con la administración concomitante de estrógenos.
- INSULINA. Los requerimientos de insulina pueden aumentar en pacientes que reciben glucocorticoides.
- KETOCONAZOL. Puede disminuir el metabolismo de los glucocorticoides.
- FENOBARBITAL. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.

- MITOTANO. Puede alterar el metabolismo de los esteroides; se pueden necesitar dosis de esteroides más altas que lo usual para el tratamiento de la insuficiencia adrenal inducida por el mitotano.
- AINE. La administración de drogas ulcerogénicas junto con glucocorticoides puede aumentar el riesgo.
- FENITOÍNA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.
- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorti-
- VACUNAS. Los pacientes tratados con corticosteroides en dosis inmunosupresoras no deberían recibir vacunas a virus vivos atenuados, ya que puede aumentar la replicación viral; puede ocurrir una menor respuesta inmune posterior a la aplicación de vacunas, toxoides o bacterinas en los pacientes que reciben glucocorticoides.

Consideraciones de laboratorio

- Los glucocorticoides pueden aumentar los niveles séricos de colesterol y urinarios de glucosa.
- Los glucocorticoides pueden disminuir el nivel sérico de potasio.
- Los glucocorticoides pueden suprimir la liberación de la hormona tiroestimulante (TSH) y reducir los valores de T₃ y T₄. La atrofia de las glándulas tiroideas se informó después de la administración crónica de glucocorticoides. La captación de I¹³¹ por la tiroides puede estar disminuida por estos agentes.
- Las reacciones en las intradermorreacciones pueden ser suprimidas por los glucocorticoides.
- Los glucocorticoides pueden inducir resultados falsos negativos en la prueba del nitroazul de tetrazolio para las infecciones bacterianas sistémicas.

Controles

Los controles que se han de realizar durante un tratamiento con glucocorticoides dependen del motivo de uso, la dosis, el agente usado (en relación con la actividad mineralocorticoide), el esquema de administración (diario vs día por medio), duración del tratamiento, y edad y estado del animal. El siguiente listado puede no ser apropiado o completo para todos los animales; usar la evaluación clínica y el criterio, si se observan efectos adversos.

- Peso, apetito, signos de edema.
- Electrólitos séricos y/o urinarios.
- Proteínas totales, albúmina.
- Glucemia.
- Crecimiento y desarrollo de animales jóvenes.
- Prueba de estimulación con ACTH, si es necesaria.

Información al cliente

Los clientes deben seguir con cuidado las instrucciones para la dosificación y no deben suspender la administración de la droga en forma abrupta sin consultar de antemano al veterinario.

Los clientes deben estar sobre aviso de los posibles efectos adver-

sos que puedan verse con estas drogas y deben contactarse con el veterinario, si estos efectos progresan o son graves.

GLUCOSAMINA CONDROITINA. SULFATO DE

Cosequin®

SUPLEMENTO NUTRICIONAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Son también denominados nutracéuticos, y pueden usarse como tratamiento adyuvante para la osteoartritis u otros cuadros dolorosos en caballos, gatos, perros, etc.; también pueden emplearse para la enfermedad del tracto urinario inferior en felinos.
- ▶ Bien tolerados, pero la eficacia es incierta.
- No son drogas controladas; elegir los productos con cuidado; hay mucha variación entre los productos disponibles en el comercio.

Usos/Indicaciones

Estos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de la osteoartritis u otros cuadros dolorosos en los animales domésticos pero no se han encontrado estudios bien diseñados y con amplio número muestral que prueben su eficacia. Un estudio en perros (McCarthy, O'Donovan y col., 2007) mostró algunos efectos positivos, pero no tenía un grupo control con placebo ni respuestas comparativas vs el carprofeno. Otro estudio a ciego con placebo controlado que se llevó a cabo en perros (Moreau, Dupuis y col., 2003) no demostró un mejoramiento estadísticamente significativo después de 60 días de tratamiento.

Estos compuestos podrían ser beneficiosos en los gatos con enfermedad del tracto urinario inferior del felino, debido a la presencia de glucosaminoglicanos como parte del estrato protector del tracto urinario. Estudios controlados han mostrado algunos efectos positivos en algunos gatos, pero no parece haber diferencias significativas.

Farmacología/Acciones

Las células cartilaginosas usan glucosamina para producir glucosaminoglicanos y hialuronato. La glucosamina también regula la síntesis del colágeno y proteoglicanos, y tiene efectos antiinflamatorios debido a su capacidad para captar radicales libres. Los condrocitos producen amplias cantidades de glucosamina a partir de la glucosa y aminoácidos, pero esta aptitud puede disminuir con el envejecimiento, enfermedades o trauma. La glucosamina exógena parece tener capacidad de ser utilizada por los condrocitos.

El sulfato de condroitina posee varios efectos farmacológicos. Parece inhibir las enzimas destructivas presentes en el líquido articular y el cartílago. Se puede reducir la formación de trombos en la microcirculación. En el cartílago articular, estimula la producción de glucosaminoglicanos y proteoglicanos.

Si bien existe evidencia in vitro, no hay evidencias sólidas de que el uso de estos compuestos provoquen una mejoría clínica por sí solos, pero se están realizando estudios in vivo.

Farmacocinética

La farmacocinética de estos compuestos es difícil de evaluar, debido a las diferentes sales, falta de estándares, etc. Tanto el clorhidrato de glucosamina como el sulfato de glucosamina se

absorben a través del intestino una vez que la sal se desdobla en el estómago. Existen controversias acerca de si una sal de glucosamina es superior a otra. En teoría, si la cantidad de glucosamina base contenida en el producto es equivalente, la cantidad absorbida también lo es. La mayoría de los estudios clínicos llevados a cabo en las especies veterinarias se realizaron con la sal "clorhidrato". La condroitina purificada de bajo peso molecular parece absorberse a través del intestino. En los caballos, se ha documentado una biodisponibilidad para el sulfato de condroitina del 25%, mientras que para la glucosamina es del 2%; en los perros, la biodisponibilidad informada es del 5% y el 12%, respectivamente.

El inicio de cualquier eficacia clínica puede requerir 2-6 semanas de tratamiento.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se han encontrado contraindicaciones absolutas para estos compuestos. Como en la teoría, las reacciones de hipersensibilidad son posibles, los animales que han mostrado con anterioridad hipersensibilidad a estos compuestos no los deben volver a recibir.

En las personas, la glucosamina puede exacerbar los síntomas asociados con el asma. Aunque esto no ha sido descrito en pacientes veterinarios, se aconseja tener cuidado en aquellos con cuadros broncoconstrictivos.

Efectos adversos

Estos productos parecen ser muy bien tolerados en perros, gatos y caballos. Los efectos adversos podrían incluir efectos gastrointestinales menores (flatulencia, ablandamiento de la materia fecal). Debido a que estos productos son derivados, con frecuencia, de fuentes naturales, las reacciones de hipersensibilidad son posibles.

Seguridad en reproducción y lactancia

No hay estudios de seguridad para estos compuestos en relación con la preñez y la lactancia en animales.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que la sobredosis oral cause problemas significativos. La DL50 para el compuesto combinado en ratas es superior a los 5 g/kg. Pueden producirse efectos gastrointestinales. Son posibles los cambios en los parámetros de coagulación, pero no se han documentado a la fecha.

Los productos que contienen manganeso pueden conducir a la toxicidad con este elemento, si se administran en muy altas dosis (por encima de las recomendadas) durante largo plazo.

Interacciones medicamentosas

No se han documentado interacciones medicamentosas significativas hasta la fecha. Al reducir la inhibición de la topoisomerasa II por parte de la doxorrubicina o el etopósido, la glucosamina puede inducir resistencia a estos agentes. Altas dosis de sulfato de condroitina y/o glucosamina podrían aumentar los efectos de la warfarina, la heparina o de otras drogas que afectan la coagulación. No se han confirmado interacciones de importancia clínica con estos compuestos.

Consideraciones de laboratorio

■ Altas dosis de condroitina y glucosamina podrían, en teoría, aumentar los valores de IRN (Relación Normalizada Internacional) en pacientes que toman warfarina.

Posologías

Nota: debido a la variabilidad de los productos disponibles en el comercio, se recomienda elegir alguno que haya sido evaluado en la especie en la cual va a utilizarse; léase el prospecto del producto.

CANINOS:

- a) Para el tratamiento adyuvante del dolor crónico: glucosamina/condroitina: 13-15 mg/kg (de condroitina), oral, 1 vez por día (cada 24 horas) (Hardie, Lascelles y col., 2003).
- b) Para el tratamiento adyuvante del dolor por cáncer: glucosamina/condroitina: 15-30 mg/kg (de condroitina), oral, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 4-6 semanas; luego, continuar con la mitad de la dosis (Lascelles, 2003).
- c) Para el tratamiento adyuvante del dolor crónico: glucosamina/condroitina: 13-15 mg/kg (de condroitina), oral, 1 vez por día o día por medio (cada 24-48 horas) (Hansen 2003b).
- d) Recomendaciones en el prospecto de Cosequin® como suplemento dietético:

Para perros pequeños (<11,25 kg): comenzar con cápsulas regulares para perros pequeños y gatos: <4,5 kg = 1/2 a 1 cápsula por día; 4,5-9 kg = 2 cápsulas por día (en 2 tomas diarias). Administración de mantenimiento (después del período inicial de 4-6 semanas): en animales de <4,5 kg se puede reducir la dosis a 1/2 cápsula por día o a 1 cápsula día por medio; 4,5-9 kg = se puede reducir la dosis a 1 cápsula por día.

Para perros medianos y grandes (>11,25 kg): comenzar con tabletas o cápsulas de CosequinDS® (doble de concentración): 11,2-22,5 kg = 2 cápsulas por día (en 2 tomas diarias); 22,5-45 kg: 3 cápsulas por día (2 a la mañana y 1 a la tarde); >45 kg = 4 cápsulas por día (en 2 tomas diarias). Administración de mantenimiento (después del período inicial de 4-6 semanas): se puede disminuir la dosis diaria total en forma gradual hasta alcanzar los niveles deseados para mantenimiento.

La cantidad administrada puede aumentarse en cualquier momento, en función de las necesidades de la mascota. Las tabletas pueden darse como un premio, o molidas y mezcladas con el alimento. Las cápsulas pueden abrirse y el contenido espolvorearse sobre el alimento. El alimento húmedo es mejor. Como una alternativa, las tabletas o las cápsulas pueden administrarse directamente o dentro de una pequeña porción de alimento. (Recomendaciones en el prospecto del producto: Cosequín® - Nutramax).

- a) Para el tratamiento advuvante del dolor por cáncer: glucosamina/condroitina: 15-30 mg/kg (de condroitina), oral, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 4-6 semanas; luego, la mitad de la dosis (Lascelles, 2003).
- b) Para el tratamiento adyuvante en el dolor crónico: glucosamina/condroitina: 15-20 mg/kg (de condroitina), oral, 1 vez por día o día por medio (cada 24-48 horas) (Hansen, 2003b).
- c) Recomendaciones en el prospecto de Cosequín® for Cats como suplemento dietético: iniciar en gatos <4,5 kg con 1 cápsula por día, espolvoreada sobre el alimento; en gatos >4,5 kg: 2 cápsulas por día, espolvoreadas sobre el alimento (dividir la dosis en 2 tomas diarias). Administración de mantenimiento (después de un período inicial de 4-6 semanas): una vez obtenida la respuesta deseada, las cápsulas se pueden administrar día por medio.

El número de cápsulas puede aumentarse en cualquier momento, en función de las necesidades de la mascota. Las cápsulas contienen un polvo saborizado que puede mezclarse o espolvorearse en la comida. El alimento seco puede humedecerse con una pequeña cantidad de agua de forma tal que el polvo se adhiera al alimento. Como una alternativa, el contenido de una cápsula puede mezclarse con pequeñas cantidades (una cucharada sopera) de alimento húmedo o humedecido. Otra posibilidad es administrar directamente la tableta. (Recomendaciones en el prospecto de Cosequin® For Cats - Nutramax).

■ EOUINOS:

- a) Para el síndrome del navicular: usando Cosequin® Concentrated Powder, producto autorizado en caballos: 16,5 g en el alimento, 2 veces por día (Hanson, Brawner y col., 2001).
- b) Recomendaciones en el prospecto de Cosequin® Concentrated Powder, como suplemento dietético, comenzar con: en caballos de menos de 270 kg = 6,6 g por la mañana y 6,6 g por la tarde; en caballos de 270 a 540 kg = 9,9 g en la mañana y 9,9 en la tarde; en caballos >540 kg = 13,2 g por la mañana y 13,2 g por la tarde. El período de administración inicial es 2 a 4 semanas; si el caballo muestra poca o ninguna respuesta, extender la dosis inicial durante otras 2 semanas.

Período de transición: no disminuir la cantidad hasta que el caballo comience a responder. Una vez alcanzada una buena respuesta, reducir la cantidad total diaria a 3,3 g por semana. La reducción gradual de la cantidad administrada ayudará a encontrar un nivel de mantenimiento individual. Administración de mantenimiento sugerida: caballos de menos de 270 kg = 3,3 g por día; caballos de 270 a 540 kg = 3,3 a 6,6 g por día; caballos de más de 540 kg = 6,6 g por día. Las cantidades pueden ser aumentadas en cualquier momento.

Puede colocarse sobre alimento dulce. Agregar una pequeña cantidad de agua o melaza para que el polvo se adhiera bien al alimento. (Recomendaciones en el prospecto de Cosequin® Concentrated Powder - Nutramax Labs).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

- El inicio de cualquier mejoría clínica puede requerir 2-6 semanas de tratamiento.
- No cambiar de marca del producto sin contactar primero con el veterinario.
- Los efectos colaterales son poco probables, pero el malestar gastrointestinal se ha documentado en los pequeños animales. Si esto es un problema, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

La glucosamina está disponible, con mayor frecuencia, como clorhidrato o sulfato de glucosamina. Es un azúcar amino sintetizado in vivo por las células animales a partir de la glucosa y la glutamina.

La glucosamina (clorhidrato o sulfato de) puede también ser conocida como: quitosamina, NSC-758, 2-amino-2-desoxi-beta-D-glucopiranosa, G6SD-glucosamina, glucosa-6-fosfato o aminomonosacárido.

El sulfato de condroitina es un mucopolisacárido ácido/glucosaminoglicano, encontrado en la mayoría de los tejidos cartilaginosos. Es un compuesto de cadena larga que contiene unidades de galactosamina y ácido glucurónico.

El sulfato de condroitina también puede ser conocido como: condroitina-4-sulfato, condroitina sulfato A, condroitina sulfato B, condroitina sulfato C, condroitina sulfato sódico, CSA, condroitina polisulfato, CDA, CSCSC, GAG o sulfato de galactosaminogluconoglicano.

Almacenamiento/Estabilidad

Debido a los múltiples productos y formulaciones disponibles, controlar los prospectos sobre la información de almacenamiento y estabilidad (fecha de vencimiento). El sulfato de condroitina es en extremo higroscópico y, por lo general, estos productos deben almacenarse en envases herméticos y mantenerse a temperatura ambiente. Evitar el almacenamiento bajo la luz solar directa.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno como farmacéutico. Los suplementos están disponibles en una amplia variedad de fuentes y formulaciones, que incluyen tabletas, cápsulas y polvo en varias concentraciones. Hay productos específicos comercializados para su uso en animales, que incluyen Cosequin®, Restor-A-Flex®, OsteO-3®, Arthri-Nu®, ProMotion®, Seraquin®, Oste-O-Guard®, Caniflex®, Equi-Phar-Flex®, etc.

La glucosamina y el sulfato de condroitina son considerados suplementos nutricionales por la FDA. No hay estándares oficiales aceptados para la potencia, pureza, seguridad o eficacia.

No se puede asumir una bioequivalencia entre los productos y los análisis independientes han mostrado una amplia variación entre ellos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno como farmacéutico.

GLUCOSAMINOGLICANOS POLISULFATADOS

Adequan®, Chondroprotec®

INHIBIDOR DE ENZIMAS PROTEOLÍTICAS: CONDROPROTECTOR

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor de las enzimas proteolíticas, usado por vía IM o intraarticular en la disfunción articular no infecciosa y/o traumática, y en la claudicación asociada con las articulaciones carpianas en los caballos y la artritis traumática y/o degenerativa no infecciosa en los perros.
- De Contraindicaciones: inyección intraarticular si el paciente es hipersensible a los glucosaminoglicanos polisulfatados. No se deben usar como remplazo de otros tratamientos cuando se sospecha o está presente una infección o cuando se requiere una cirugía o la inmovilización de la articulación.
- ▶ Efectos adversos: en el uso IM, poco probable; en el intraarticular, es posible el desarrollo de inflamación posinyección. En los perros puede presentarse de inhibición de la coagulación/hemostasia relacionado con la dosis.

Los glucosaminoglicanos polisulfatados por vía IM o intraarticular están indicados para el tratamiento de la disfunción articular traumatica y/o no infecciosa y la claudicación asociada con las articulaciones carpianas en los caballos. Algunos estuios han indicado que los glucosaminoglicanos polisulfatados son mucho menos efectivos en las articulaciones en las que ha habido un trauma agudo sin que esté presente un proceso enzimático degradativo.

También está aprobado para el control de los signos asociados con la artritis traumática y/o degenerativa no infecciosa en los perros.

Farmacología/Acciones

En el tejido articular, los glucosaminoglicanos polisulfatados inhiben las enzimas proteolíticas que pueden degradar a los proteoglicanos (incluyendo a los glucosaminoglianos de presentación natural) y, de esta forma, impiden o reducen la disminución de la flexibilidad del tejido conectivo, la resistencia a la compresión y la elasticidad. Al actuar como un precursor, los glucosaminoglicanos polisulfatados aumentan la síntesis de proteoglicanos, reducen la inflamación al reducir la concentración de la prostaglandina E, (liberada en respuesta al daño articular) y aumentan las concentraciones de hialuronato en la articulación, restableciendo así la viscosidad del líquido sinovial.

Farmacocinética

Los glucosaminoglicanos polisulfatados se depositan en todos los estratos del cartílago articular y son captados de forma preferencial por el cartílago osteoartrítico. Cuando se administran por vía IM, los niveles articulares superarán con el tiempo a aquellos encontrados en el suero. Después de la inyección IM, los niveles articulares máximos se alcanzan en 48 horas y persisten hasta 96 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los glucosaminoglicanos polisulfatados están contraindicados por la vía intraarticular en los pacientes que son hipersensibles a la droga. Si bien el fabricante menciona que no hay contraindicaciones para la vía IM, la droga no debe ser usada en remplazo de otros tratamientos cuando existe o se sospecha una infección, o en lugar de una cirugía o una inmovilización articular cuando éstas estén indicadas.

Algunos veterinarios creen que los glucosaminoglicanos polisulfatados no deben ser usados dentro de la semana de haber realizado una artrotomía en los perros, porque puede provocar aumento del sangrado. Sin embargo, este efecto parecería no haber sido confirmado en la bibliografía.

Efectos adversos

Es poco probable que se presenten efectos adversos cuando el producto es administrado por vía IM. La administración intraarticular puede causar inflamación posinyección (dolor, efusión y deformación articular con claudicación asociada) secundaria a reacciones de sensibilidad, técnica de inyección traumática, sobredosis, o según el número/frecuencia de las inyecciones. El tratamiento recomendado consiste en la administración de antiinflamatorios, hidroterapia fría y reposo. Aunque es poco frecuente, es posible la sepsis articular secundaria a la inyección intraarticular; se debe emplear una estricta técnica aséptica para minimizar esta presentación.

Seguridad en reproducción y lactancia

Al parecer, no se han realizado estudios reproductivos; se debe usar con cuidado durante la gestación o en animales reproductores (el fabricante no recomienda el empleo en reproductores).

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

No se sabe si los glucosaminoglicanos polisulfatados se excretan en la leche materna, pero es poco probable que sea algo a considerar.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Dosis iguales a 5 veces la recomendada (2,5 g) administradas a caballos por vía IM 2 veces por semana, durante 6 semanas, no produjeron efectos no deseados. Aproximadamente el 2% de los caballos que recibieron sobredosis (hasta 1250 mg) por vía intraarticular mostraron signos clínicos transitorios asociados con la inflamación articular.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo glucosaminoglicanos polisulfatados, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

Si bien no se han detallado interacciones medicamentosas específicas hasta la fecha, el uso de este producto junto con antiinflamatorios esteroides o no esteroides podría enmascarar los signos clínicos asociados con articulaciones sépticas.

Hay puntos a considerar, ya que los glucosaminoglicanos polisulfatados son un análogo de la heparina y no deben ser usados en conjunto con otros AINE u otros anticoagulantes. La importancia clínica de esto no está clara, pero se debe usar esta combinación con cautela.

Posologías

EQUINOS:

a) Para la administración IM: 500 mg IM (del producto para vía IM) cada 4 días durante 28 días. Realizar una limpieza completa del sitio de inyección previo a la aplicación. No mezclar con otras drogas o químicos (Prospecto del producto; Adequan® I.M.).

Para la administración intraarticular: 250 mg (del producto para uso intraarticular) 1 vez por semana durante 5 semanas. El área articular se debe rasurar y lavar siguiendo el procedimiento de lavado quirúrgico, previo a la inyección. No mezclar con otras drogas o químicos (Prospecto del producto; *Adequan*® *I.A.*).

b) Para la inyección IM: 500 mg IM cada 3-4 días, con un mínimo de 4 aplicaciones (es ideal que sean 7).

Para la inyección intraarticular: igual que lo ya descrito a tal efecto; el autor recomienda agregar 125 mg de amikacina inyectable al producto intraarticular, para reducir la posibilidad de infección (Nixon, 1992).

CANINOS:

Para el tratamiento de la artritis traumática y/o degenerativa no infecciosa:

- a) 4,4 mg/kg IM 2 veces por semana, hasta 4 semanas (Información en el prospecto del producto; Adequan® Canine Luitpold).
- b) 1,1-4,8 mg/kg IM cada 4 días, por 6 aplicaciones; luego seguir según sea necesario (Kelly, 1995).

- c) Osteoartritis: 5 mg/kg IM 2 veces por semana (McLaughlin, 2000).
- d) Osteoartritis: 5 mg/kg IM 1 vez por semana (Hardie y Grauer, 2007).

FELINOS:

Como condroprotector:

- a) 1,1-4,8 mg/kg IM cada 4 días, por 6 aplicaciones; continuar según sea necesario (Kelly, 1995).
- b) 2 mg/kg IM cada 3-5 días, por 4 aplicaciones; sólo experiencia anecdótica en gatos (Kerwin, 2007).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Para la artritis en conejos:

a) 2,2 mg/kg SC o IM cada 3 días durante 21-28 días; luego 1 vez cada 2 semanas (Ivey y Morrisey, 2000).

Controles

- Eficacia.
- Inflamación/infección articular si se administra por vía intraarticular.

Información al cliente

■ El producto intraarticular debe ser administrado por un profesional veterinario; el producto IM podría ser administrado, con las instrucciones apropiadas, por el propietario.

Química/Sinónimos

Los glucosaminoglicanos polisulfatados son químicamente similares a los mucopolisacáridos naturales que se encuentran en los tejidos cartilaginosos. Son un análogo de la heparina.

También pueden ser conocidos como: PSGAG, Adequan® y Chondroprotec®.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos comerciales deben almacenarse en un lugar frío (8-15 °C; 46-59 °F). Los fabricantes recomiendan desechar cualquier remanente no usado del frasco o la ampolla; también sugieren no mezclar el producto con ninguna droga o químico.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Glucosaminoglicanos polisulfatados para inyección intraarticular: 250 mg/ml en un frasco monodosis de 1 ml, en cajas con 6 frascos; *Adequan® I.A.* (Luitpold); (Rx). Aprobado para su uso en caballos no destinados a consumo.

Glucosaminoglicanos polisulfatados para invección IM: 100 mg/ml en ampollas de vidrio de 5 ml o frascos de 5 ml, en cajas con 4 envases; *Adequan® I.M.* (Luitpold); (Rx). Aprobado para su uso en caballos no destinados a consumo.

Glucosaminoglicanos polisulfatados para inyección IM: 100 mg/ml; *Adequan® Canine* (Luitpold); (Rx). Aprobado para su uso en caninos.

Glucosaminoglicanos polisulfatados, solución tópica: solución estéril con 1000 mg en frascos de 10 ml. Aprobado para su uso en caballos. No se han registrado efectos colaterales. *Chondroprotec*® (Neogen); (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

GLUTAMINA

NUTRICIONAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Aminoácido que puede ser útil para prevenir o tratar el daño del epitelio gastrointestinal.
- Hay poca documentación sobre su eficacia, pero los efectos adversos son poco probables.

Usos/Indicaciones

La glutamina se ha utilizado como protector gastrointestinal y como medida para aumentar la cicatrización en condiciones en las que el epitelio digestivo está dañado (enteritis parvovirósica, quimioterapia, etc.).

Un estudio que evaluó la eficacia de la suplementación con glutamina en gatos con enteritis inducida por metotrexato no encontró diferencias entre los gatos suplementados con glutamina y aquellos que no lo fueron (Marks, Cook y col., 1999).

Farmacología/Acciones

La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial producido, sobre todo, en el músculo esquelético y luego liberado a la circulación. La glutamina es necesaria para la función apropiada del sistema inmune, el tracto gastrointestinal, riñones e hígado. También sirve como precursor de la glutationa, el glutamato, las purinas, las pirimidinas y otros aminoácidos.

Los efectos de la glutamina sobre el tracto gastrointestinal son una de las principales áreas de interés para su uso terapéutico como droga de administración exógena. Cuando el cuerpo está bajo un estrés grave, consume más glutamina que la que puede producir y se produce la pérdida de masa muscular en un intento por cubrir los requerimientos de glutamina. Hay evidencia de que la glutamina puede tener un papel en la proliferación y la determinación de las células intestinales. Cuando hay depleción de glutamina, el epitelio intestinal puede atrofiarse, ulcerarse o necrotizarse. En los pacientes que son sometidos a quimioterapia o radioterapia por cáncer, la disminución del nivel de glutamina en el tracto gastrointestinal puede causar aumento de la toxicidad local. La suplementación con glutamina exógena puede ayudar a proteger el tracto gastrointestinal de estos efectos.

Farmacocinética

Hay poca información más allá de lo expresado en la sección Farmacología.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debido a que es parcialmente metabolizada en amonio y glutamato, usar con cuidado en aquellos pacientes con grave insuficiencia hepática, graves alteraciones de la conducta o epilepsia.

Efectos adversos

La glutamina es bien tolerada cuando se administra por vía oral o intravenosa. Puede tener efectos neurológicos centrales, cuando se usa en altas dosis.

Seguridad en reproducción y lactancia

No hay datos suficientes que documenten el uso seguro de glutamina durante la preñez o la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que la sobredosificación sea peligrosa. Dosis de hasta 40 g/día IV han sido bien toleradas en las personas sin efectos perjudiciales. Debido a que la glutamina es parcialmente metabolizada a amonio, los pacientes con insuficiencia hepática pueden mostrar efectos adversos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben glutamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICONVULSIVANTES. La glutamina puede afectar la eficacia de los medicamentos anticonvulsivantes (fenobarbital, bromuro de potasio, etc.). Es parcialmente convertida en glutamato, el cual puede actuar como neurotransmisor excitatorio.
- LACTULOSA. En teoría, la glutamina puede antagonizar los efectos de la lactulosa en pacientes con encefalopatía hepática.

Consideraciones de laboratorio

 La glutamina puede aumentar los niveles séricos de amonio y glutamato.

Posologías

■ FELINOSY CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de los cuadros inflamatorios gastrointestinales:

- a) 0,5 g/kg, oral, por día (Wynn, 2002).
- b) 0,5 g/kg/día, oral, divididos en 2 tomas diarias, en el agua o las comidas (Silverstein, 2003).

Controles

■ Eficacia.

Información al cliente

■ Puede administrarse con el alimento.

Química/Sinónimo

La glutamina es un aminoácido alifático. Se presenta como cristales o polvo cristalino, y es soluble en agua y casi insoluble en alcohol.

La glutamina también puede ser conocida como ácido glutámico, GLN, glutamato, glutaminato, levoglutamida, levoglutamina, ácido L-glutámico, ácido L-glutámico 5-amida, l-glutamina, L-glutamina y Q.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas y el polvo de glutamina deben almacenarse en envases herméticos, mantenidos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

La glutamina se considera un nutriente. Puede adquirirse como L-glutamina en tabletas de 500 mg, glutamina en polvo, o ácido glutámico en tabletas de 500 mg o en polvo. El ácido glutámico se degrada con rapidez en el cuerpo a glutamina. La forma parenteral del glutamato puede estar disponible en otros países.

GONADORELINA

Cystorelin®, Fertagyl®, Factrel®

AGENTE HORMONAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Hormona hipotalámica usada para el tratamiento de los quistes ováricos y otros desórdenes reproductivos en varias especies.
- ▶ Contraindicaciones y efectos adversos: ninguno registrado.
- No hay un tiempo de retiro previo a la faena u ordeñe, si se utiliza según lo autorizado.

Usos/Indicaciones

La gonadorelina está indicada (aprobada) para el tratamiento de los quistes foliculares ováricos en las vacas lecheras. Además, ha sido usada en los bovinos para reducir el intervalo de tiempo entre el parto y la primera ovulación, y para aumentar el número de ovulaciones en los primeros 3 meses posteriores al parto. Esto puede tener particular importancia en el aumento de la fertilidad en vacas con placenta retenida.

En los caninos, la gonadorelina ha sido usada a modo experimental para ayudar al diagnóstico de los desórdenes reproductivos o para identificar a animales enteros de los castrados por medio de la máxima estimulación de la producción de FSH y la LH. También se empleó de manera experimental en perras para inducir el estro a través de la dosificación pulsátil. Si bien es aparentemente efectiva, se requiere un equipo especializado de administración para este procedimiento.

La gonadorelina se utilizó en gatos como un tratamiento alternativo a la FSH o la hCG (gonadotropina coriónica humana) para inducir el estro en animales con anestro prolongado.

En Europa, se ha empleado en yeguas un análogo sintético de la buserelina para estimular la actividad cíclica estral. Sin embargo, su tasa de eficacia es mala cuando se compara con los programas de luz artificial.

En medicina humana, la gonadorelina se ha usado para el diagnóstico de la disfunción hipotalámica-pituitárica, el criptorquidismo y la depresión secundaria a un estrés prolongado y grave.

Farmacología/Acciones

La gonadorelina estimula la producción y la liberación de FSH y LH desde la pituitaria anterior. Se piensa que la secreción endógena de GnRH desde el hipotálamo es controlada por varios factores, que incluyen las hormonas sexuales secundarias.

La gonadorelina causa una onda de liberación de FSH y LH después de una sola inyección. En vacas y ovejas, esto puede inducir la ovulación, pero no en las yeguas en estro. Una infusión constante de gonadorelina estimulará, en un primer momento, la liberación de LH y FSH, pero después de cierto tiempo los niveles volverán a los valores basales.

Farmacocinética

Después de la inyección intravenosa en cerdos, la gonadorelina se distribuye con rapidez hacia el líquido extracelular, con una vida media de distribución de unos 2 minutos. La vida media de eliminación es de alrededor de 13 minutos en el cerdo.

Después de la inyección intravenosa en personas, la gonadorelina tiene una vida media plasmática de sólo unos pocos minutos. Dentro del lapso de una hora, aproximadamente, la mitad de la dosis se excreta en la orina como metabolitos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El prospecto no menciona ninguna.

Efectos adversos

No se han registrado efectos adversos con el uso de este agente. La gonadorelina preparada en forma sintética no causa reacciones de sensibilidad. Este puede no ser el caso de las formulaciones con LH obtenida desde la pituitaria o con hCG.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

No hay información específica sobre la lactación para esta droga.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En dosis de hasta 120 μg/kg, no se observaron efectos no deseados en varias especies animales. Es poco probable que cause efectos adversos significativos después de una sobredosis inadvertida.

Interacciones medicamentosas

No se observó ninguna.

Posologías

CANINOS:

- a) Desafío GnRH para evaluar la suficiencia pituitárica o la esteroideogénesis testicular: 125-250 ng/kg (véase la referencia para más información) (Amann, 1986).
- b) Para ayudar a descender los testículos criptórquidos: 50-100 μg, SC o IV; si no hay respuesta, se puede dar otra dosis en 4-6 días (Cox, 1986).
- c) Para aumentar la libido en los machos (informe no estadístico): 50-100 μg, IM, por semana durante 4 a 6 semanas (Freshman, 2002c).
- d) Para la enfermedad ovárica quística en las perras: 3,3 μg/kg, IM, 1 vez al día, durante 3 días. La medición de un nivel elevado de progesterona (>2 ng/ml) 1-2 semanas posteriores al tratamiento verifican el éxito (Purswell, 1999).

FELINOS:

- a) Para estimular la ovulación posterior al apareamiento: 25 μg, IM, después de la cópula (Morgan, 1988).
- b) En gatos machos, para infertilidad, reducción de la libido, descenso testicular: 1 μg/kg cada 2-3 días (Verstegen, 2000).
- c) Para detectar remanentes ováricos en gatas después de una ovariohisterectomía: 25 μg/gata. La observación de un nivel de progesterona superior a 1 ng/ml, medido 1 a 2 semanas después del tratamiento, verifica la presencia de tejido ovárico en el abdomen (Purswell, 1999).

HURONES:

 a) 20 μg IM; repetir en 1 semana, según sea necesario. Más efectivo, 14 días después de iniciado el estro (Williams, 2000).

BOVINOS:

Para tratar los quistes ováricos en bovinos:

- a) 100 μg, IM o IV (Prospecto del producto; Cystorelin® -
- b) 100 µg, IM, por vaca (Prospecto del producto; Factrel® -Fort Dodge).

OVINOSY CAPRINOS:

a) Para inducir la ovulación fuera de la temporada reproductiva: 100 µg por día, inyectados, durante 4-5 días (Smith, 1986b).

Química/Sinónimos

La gonadorelina, una hormona producida por el hipotálamo, se obtiene a partir de fuentes naturales o por producción sintética. Es un decapéptido que se presenta como un polvo blanco-amarillento o blanco. Un gramo es soluble en 25 ml de agua o en 50 ml de acohol metílico. Aproximadamente 50 µg de acetato de gonadorelina equivalen a 31 unidades. Los productos disponibles en el comercio en los Estados Unidos son las sales de diacetato decahidrato (Cystorelin® y otros) y clorhidrato (Factrel®).

La gonadorelina también puede ser conocida como: factor liberador de la hormona foliculoestimulante, GnRH, gonadoliberina, gonadorelinum, hormona liberadora de gonadotropina, Hoe-471, LH/FSH-RF, LH/FSH-RH, LH-RF, LH-RH, luliberina, factor liberador de la hormona luteinizante, Cryptocur®, Cystorelin®, Factrel®, Fertagyl®, Fertiral®, HRF®, Kryptocur®, LRH®, Luforan®, Luteoliberina®, Lutrefact®, Ovacyst®, Parlib®, Pulsti®, Relefact LH-RH® y Stimu-LH®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los fabricantes recomiendan guardar la gonadorelina en la heladera (2-8 °C). Hay poca información disponible sobre la estabilidad y la compatibilidad de este agente. Debido a que la contaminación bacteriana puede inactivar el producto, se ha recomendado que los frascos multidosis sean empleados por completo y tan rápido como sea posible.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Gonadorelina, diacetato tetrahidrato (inyectable): 50 µg/ml en frascos monodosis con 2 ml y multidosis con 10 ml; Cystorelin® (Merial); Fertagyl® (Intervet); Ovacyst® (RXV); (Rx). Aprobada para su uso en vacas lecheras. No se requiere tiempo de retiro previo a ordeñe ni faena.

Gonadorelina, clorhidrato de (solución inyectable): 50 µg/ml en frascos monodosis con 2 ml y multidosis con 20 ml; Factrel® (Fort Dodge); (Rx). Aprobada para su uso en bovinos. No se requiere tiempo de retiro.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Gonadorelina, clorhidrato de (polvo para inyección, liofilizado): 100 μg/frasco; 500 μg/frasco (como clorhidrato) con 2 ml de diluyente estéril; Factrel® (Wyeth-Ayerst); (Rx).

GONADOTROPINA CORIÓNICA (hCG)

Chorulon®

HORMONA REPRODUCTIVA

Consideraciones al recetar

- ▶ Hormona humana que mimetiza la hormona luteinizante y con cierta actividad FSH; usada para una variedad de alteraciones teriogenológicas en muchas especies.
- ▶ Sólo debe ser administrada por vía parenteral.
- De Contraindicaciones: neoplasias que responden a los andrógenos; hipersensibilidad.
- ▶ Efectos adversos: anticuerpos/hipersensibilidad, dolor a la inyección.

Usos/Indicaciones

La indicación autorizada del producto veterinario es para "uso parenteral en vacas para el tratamiento de la ninfomanía (celos frecuentes o constantes) debida a la presencia de quistes ováricos". Se ha usado con otros propósitos en varias especies; véase la sección Posologías para más información.

Farmacología/Acciones

La gonadotropina coriónica humana (hCG) tiene efectos muy similares a los de la hormona luteinizante (LH), pero también tiene algo de actividad similar a la hormona foliculoestimulante (FSH). En los machos, la hCG puede estimular la diferenciación de las células intersticiales (de Leydig) del testículo y la producción de andrógenos por estas últimas. También puede estimular el descenso del testículo siempre que no haya una anormalidad anatómica.

En las hembras, la hCG estimulará el cuerpo lúteo para producir progesterona y puede inducir ovulación (posiblemente, también en pacientes con ovarios quísticos). En la perra, la hCG inducirá la secreción de estrógenos.

Farmacocinética

La hCG se destruye en el tracto gastrointestinal después de la administración oral, por lo que debe administrarse por vía parenteral. Después de la inyección IM, se produce un nivel plasmático máximo en unas 6 horas.

La hCG se distribuye, principalmente, hacia los ovarios de la hembra y los testículos del macho, aunque también puede distribuirse hacia los túbulos proximales en la corteza renal.

La hCG es eliminada de la sangre en una forma bifásica. La vida media de eliminación inicial es de unas 11 horas mientras que la vida media terminal es de, aproximadamente, 23 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En las personas, la hCG está contraindicada en pacientes con carcinoma prostático u otras neoplasias dependientes de andrógenos, pubertad precoz o en aquellos que muestran reacciones de hipersensibilidad a la hormona. No hay contraindicaciones establecidas en el prospecto para pacientes veterinarios, pero se pueden tener en cuenta, como una guía, las contraindicaciones establecidas en medicina humana.

La producción de anticuerpos hacia esta hormona ha sido descrita después del uso repetitivo, lo que disminuye sus efectos.

Efectos adversos

Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con el uso de este agente. La hCG puede causar aborto en las yeguas antes del día 35 de gestación, quizás debido al aumento de los niveles de estrógeno. No se han informado otras reacciones adversas en pacientes veterinarios.

En las personas ha causado dolor en el sitio de inyección, ginecomastia, dolor de cabeza, depresión, irritabilidad y edema.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para empleo en la mujer embarazada, claramente, supera el posible beneficio.)

Se desconoce si la hCG ingresa en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se informaron casos de sobredosis con la hCG.

Interacciones de laboratorio

No se han informado interacciones aparentes con la hCG.

Posologías

CANINOS:

Para el criptorquidismo:

a) 500 unidades, 2 veces por semana durante 4-6 semanas (McDonald, 1988).

Para la prueba del desafío a la hCG (para determinar si hay tejido testicular remanente en machos castrados; en las hembras, para el diagnóstico de los desórdenes de diferenciación sexual o para determinar si hay tejido ovárico remanente después de una ovariohisterectomía):

a) Machos o hembras bajo sospecha de desórdenes de diferenciación sexual: tomar la muestra para determinar el nivel de testosterona basal. Administrar 44 µg/kg de hCG, IM y tomar una muestra 4 horas más tarde.

Hembras: 100-1000 UI IM durante un aparente episodio de estro. Medir el nivel de progesterona en 5-7 días. Si está por encima de 1 ng/ml, indica tejido ovárico funcional (Shille y Olson, 1989).

Para producir luteinización de quistes foliculares persistentes:

a) 500 UI, IM; repetir en 48 horas. Si la respuesta es efectiva, convertirá el proestro en estro en 1-2 días, y la conducta sexual debería detenerse en 2 semanas (Barton, 1988).

Para las perras infértiles que ciclan con normalidad y escasez de progesterona por falta de formación de cuerpo lúteo:

a) En el siguiente ciclo, dar 500 UI de hCG, SC, los días 10-11 del ciclo estral o cuando el frotis vaginal indica aceptación para el servicio. Servir 2 días después de la administración de hCG (Barton y Wolf, 1988).

Para la infertilidad masculina secundaria a bajos niveles de testosterona, LH o FSH:

a) dar 500 UI de hCG, SC, 2 veces por semana durante 4 semanas. Agregar gonadotropina coriónica de yegua preñada a 20 UI/kg, SC, 3 veces por semana. Si esta hormona no está disponible, usar FSH-P a la misma dosis (1 mg de FSH es similar a 10-14 UI). Continuar el tratamiento durante 3 meses. Una vez asegurada la espermatogénesis se puede continuar sólo con la administración de hCG (Barton y Wolf, 1988).

FELINOS:

Para la prueba del desafío de la hGC (para determinar si hay tejido testicular remanente en los machos castrados; en las hembras, para diagnosticar los desórdenes de diferenciación sexual o si hay remanente de tejido ovárico funcional después de una ovariohisterectomía):

 a) Machos y hembras que están bajo sospecha de desórdenes de diferenciación sexual: tomar la muestra para la determinación del nivel basal de testosterona. Administrar 250 µg de hCG, IM, y tomar una nueva muestra 4 horas más tarde.

Gatas: 50-100, UI, IM, durante un aparente episodio de estro. Medir el nivel de progesterona en 5-7 días. Si está por encima de 1 ng/ml, indica tejido ovárico funcional (Shille y Olson, 1989).

Para la infertilidad, reducción de la libido y descenso del testículo en los machos:

- a) 50-100 UI, y repertir según sea necesario (Verstegen, 2000). Para la infertilidad en gatas debida a la falla de la ovulación:
- b) 100-500 UI, IM (Barton y Wolf, 1988).

Para inducir la ovulación de las gatas en anestro:

 a) Dar 2 mg FSH-P, IM, por día (durante un lapso de hasta 5 días) hasta observar el estro. Dar 250 μg de hCG al primer o segundo día del estro (Kraemer y Bowen, 1986).

Después de la inseminación artificial:

 a) 50-75 UI, IM, inmediatamente después de la inseminación; repetir la inseminación y la inyección en 24 horas (Sojka, 1986).

HURONES:

 a) 100 UI, IM; repetir en 1 semana, según sea necesario. Es más efectivo 14 días después del inicio del estro. (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Cobayos: para los ovarios quísticos: 1000 UI/animal, IM; repetir en 7-10 días (Adamcak y Otten, 2000).

■ AVES

Para reducir el desplume (en especial en las hembras):

a) La dosis es empírica: 500-1000 unidades/kg, IM. Si no hay respuesta en 3 días, repetir. Si no hay respuesta después de la segunda inyección, es poco probable que sea beneficiosa a cualquier dosis. Si se reduce el desplume, repetir la dosis en 4-6 semanas. El mayor problema es que, con el uso repetido, se reduce el tiempo requerido entre cada aplicación (Lightfoot, 2001).

BOVINOS:

Para el tratamiento de los quistes ováricos:

a) 10.000 unidades, IM profundas o 2500-5000 unidades, IV; se puede repetir a los 14 días, si la conducta del animal o el examen físico indican esta necesidad. Como alternativa, 500-2500 U inyectadas directamente en el folículo (Prospecto del producto; Follutein® - Solvay).

■ EQUINOS:

Para el criptorquidismo:

 a) Potrillos: 1000 U inyectadas 2 veces por semana durante 4-6 semanas (McDonald, 1988) (Nota: muchos veterinarios creen que el tratamiento médico no se requiere y que se debe realizar un manejo quirúrgico). Para inducir la ovulación en el inicio del estro, cuando se palpa un folículo grande y dominante con un diámetro superior a 35 mm:

a) hCG: 2000-3000 UI, IV (es preferible tratar a yeguas 6 horas antes del apareamiento) (Hopkins, 1987).

Para el tratamiento de los folículos persistentes durante el período de transición inicial:

- a) 1000-5000 UI (los resultados son variables) (Van Camp, 1986).
 - Para acelerar la ovulación y reducir la variabilidad del estro después de la sincronización con la prostaglandina.
- b) hCG: 1500-3300 UI 5-6 días después del segundo tratamiento con prostaglandina, o en el primer o segundo día del estro (Bristol, 1986).

Química/Sinónimos

La gonadotropina coriónica es un polipéptido estimulante de las gónadas secretado por la placenta, y se la obtiene a partir de la orina de mujeres embarazadas. Se presenta como un polvo liofilizado prácticamente blando y amorfo. Es soluble en agua y casi insoluble en alcohol. Una unidad internacional de hCG es igual a una unidad USP. Hay, aproximadamente, 1500 unidades USP por miligramo.

La gonadotropina coriónica también puede conocerse como: gonadotrofina coriónica humana, HCG, hCG, LH 500, CG, dinatropin, gonadotropinum corionicum, coriogonadotropina, hormona urinaria de la preñez o PU; existen muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

La gonadotropina coriónica en polvo para inyección debe ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegida de la acción de la luz. Una vez reconstituida, la solución resultante es estable durante 30-90 días (dependiendo del producto), cuando se almacena a 2-15 °C. Los prospectos de los productos veterinarios *Chorulon*® y *P.G. 600*® mencionan que el producto debe usarse de inmediato una vez reconstituido con el diluyente provisto.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Gonadotropina coriónica (inyectable): 10.000 U en paquetes con 2 frascos de 10 ml, que contienen 10.000 USP por frasco, provistos con agua bacteriostática para inyección; frascos monodosis con 10 ml de polvo desecado congelado y 5 frascos con 10 ml de diluyente estéril; *Chorulon*® (Intervet); (Rx). Aprobada para su uso en vacas y peces. No se requiere tiempo de retiro cuando se utiliza en la forma autorizada.

Gonadotropina coriónica (polvo desecado y congelado): frasco monodosis con 5 ml; cuando es reconstituido contiene 400 UI de gonadotropina de suero de yegua preñada y 200 UI de gonadotrofina coriónica humana; frascos con 5 dosis de 25 ml, que al ser reconstituidos contienen 2000 UI de gonadotropina de suero de yegua preñada y 1000 UI de gonadotropina coriónica humana; *P.G. 600*[®] (Intervet); (productos de venta libre). Aprobada para su uso en cerdos (hembras prepúberes y al destete); no se requiere tiempo de retiro previo a la faena cuando se usa en la forma autorizada.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Gonadotropina coriónica (polvo para inyección): 5000 unidades/frasco con 10 ml de diluyente (para hacer 500 U/ml); 10.000 unidades/frasco con 10 ml de diluyente (para hacer 1000 U/ml);

20.000 unidades/frasco con 10 ml de diluyente (para hacer 2000 U/ml) en frascos para 10 ml; *Profasi*® (Serono); *Choron 10*® (Forest); *Gonic*® (Hauck); *Novarel*® (Ferring); *Pregnyl*® (Organon); genérico; (Rx).

GRANISETRÓN, CLORHIDRATO DE

Kytril®

ANTIEMÉTICO ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES 5-HT₃

Consideraciones al recetar

- Antagonista de los receptores 5-HT₃ para el tratamiento de vómitos graves o para la profilaxis contra la emesis previo a la quimioterapia.
- Parece ser seguro.
- ▶ Relativamente costoso.

Usos/Indicaciones

El granisetrón es una alternativa a otros antagonistas de los receptores 5-HT₃ (por ej., ondansetrón o dolasetrón) para el tratamiento de vómitos graves o como profilaxis previo a la administración de agentes quimioterápicos (como el cisplatino) que puedan causar vómitos graves.

Farmacología/Acciones

El granisetrón, al igual que el ondansetrón o el dolasetrón, ejerce sus acciones antinauseosas y antieméticas por medio del antagonismo selectivo de los receptores 5-hidroxitriptamina₃ (5-HT₃; serotonina₃). Estos receptores se encuentran, en primer lugar, en la zona gatillo quimiorreceptora del SNC, sobre las terminaciones nerviosas vagales y las neuronas entéricas del tracto gastrointestinal. Se cree que los vómitos asociados con quimioterapia en gatos se deben, principalmente, a la activación de estos receptores en la zona gatillo quimiorreceptora, pero en los perros parece ser más importante la activación de los receptores entéricos y vagales.

Farmacocinética

No hay datos sobre la farmacocinética en perros y gatos. En las personas, el granisetrón se absorbe con rapidez después de la administración oral, y los niveles máximos se producen en unas 2 horas. La biodisponibilidad oral, es de sólo el 60% debido al metabolismo de primer paso sufrido en el hígado. La presencia de alimento puede disminuir el área debajo de la curva en un 5%, pero aumenta el nivel máximo en un 30%. El granisetrón tiene un volumen de distribución de alrededor de 3 L/kg, y el 65% de la droga circulante está unida a las proteínas plasmáticas. La medicación se metaboliza en el hígado, sobre todo por desmetilación y oxidación, y luego conjugación. Menos del 20% se excreta sin cambios por la orina; el resto se elimina por la orina y heces como metabolitos. La vida media de eliminación varía considerablemente, y los valores informados estaban en el rango de 1 a 30 horas. Los pacientes con cáncer parecen tener una vida media de eliminación más prolongada que los adultos sanos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No hay contraindicaciones conocidas para el uso de este medicamento en perros o gatos. En las personas, el granisetrón está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga, y no debe emplearse para el tratamiento de los vómitos asociados con el uso de apomorfina (véase Interacciones medicamentosas).

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes gerontes o en aquellos con deterioro de la función renal o hepática. El granisetrón puede enmascarar los signos asociados con el íleo progresivo y/o la distensión gástrica; su empleo no remplaza la necesidad de succión nasogástrica.

Efectos adversos

Debido al limitado uso en perros y gatos, se desconoce el perfil global de los efectos adversos para el granisetrón; sin embargo, parece ser bien tolerado.

En las personas, el efecto adverso informado con mayor frecuencia es el dolor de cabeza. Otros efectos adversos que pueden ocurrir incluyen dolor abdominal, constipación o diarrea, astenia o somnolencia. Rara vez, se producen reacciones de hipersensibilidad o efectos cardiovasculares (arritmias, dolor torácico, hipotensión).

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad durante la preñez no está establecida con claridad, pero estudios con altas dosis en roedores y conejos no mostraron fetotoxicidad general, ni teratogenicidad. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes).

No se sabe si la droga ingresa a la leche, pero es probable que su uso sea seguro durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información. Una sobredosis de 38,5 mg en una persona causó sólo un ligero dolor de cabeza. Se sugiere mantener bajo observación y, si es necesario, efectuar un tratamiento de soporte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben granisetrón, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios:

- APOMORFINA. Puede ocurrir una profunda hipotensión.
- KETOCONAZOL. Puede inhibir el metabolismo del granisetrón.
- FENOBARBITAL. Puede inducir el metabolismo del granisetrón.

Consideraciones de laboratorio

No hay interacciones para considerar en asociación con el granisetrón.

Posologías

■ CANINOS/FELINOS:

- a) Gatos (con pancreatitis): 0,1-0,5 mg/kg, oral o IV, cada 12-24 horas (Zoran, 2006c; Washabau, 2006b).
- b) Perros o gatos: 0,1-0,5 mg/kg, oral o IV, 2 veces al día (Washabau, 2006a).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información para el paciente

Esta droga suele usarse en pacientes internados o durante las visitas de los pacientes ambulatorios para la realización de un tratamiento quimioterápico. Si se lo usa por vía oral en pacientes ambulatorios, el cliente debe contactar al veterinario para recibir más instrucciones en caso de que los vómitos no sean controlados o la dosis sea vomitada después de haber sido administrada.

Ouímica/Sinónimo

El clorhidrato de granisetrón es un polvo blanco o casi blanco, libremente soluble en agua. Las dosis se expresan en términos de droga base; 1,12 mg de clorhidrato de granisetrón es equivalente a 1 mg de granisetrón base.

El granisetrón también puede conocerse como: granisetroni, granisetrono o BRL-43694A, *Aludal*®, *Eumetic*®, *Granicip*®, *Granitron*®, *Kytril*®, *Kevatril*®, *Rigmoz*® o *Setron*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas y la solución oral disponibles en el comercio deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases herméticos y protegidas de la acción de la luz. La solución oral debe guardarse con el envase parado. La solución inyectable, debe mantenerse a una temperatura de 15-30 °C (preferiblemente, 25 °C). Proteger el producto de la acción de la luz y no congelar la solución. Una vez perforado el frasco multidosis, debe emplearse dentro de los 30 días.

La solución inyectable es **compatible** con cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5% en cloruro de sodio al 0,45% o 0,9%, y dextrosa al 5% en agua. También lo es con muchas drogas al ser administrada por una conexión en Y, pero es **incompatible** con la anfotericina B.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Granisetrón (tabletas orales): 1 mg (1,12 mg como clorhidrato); Kytril® (Roche); (Rx).

Granisetrón (solución oral): 0,2 mg/ml (0,56 mg/ml como clorhidrato; sabor naranja; contiene sorbitol) en frascos con 30 ml; *Kytril*® (Roche); (Rx).

Granisetrón (inyectable): 1 mg/ml (1,2 mg/ml como clorhidrato) en frascos monodosis con 1 ml y multidosis con 4 ml; *Kytril*® (Roche); (Rx).

GRISEOFULVINA (MICRONIZADA) GRISEOFULVINA (ULTRAMICRONIZADA)

Fulvicin®

ANTIFÚNGICO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico fungistático usado, principalmente, para la tiña y otras infecciones dermatofíticas; no tiene efecto sobre otros hongos.
- ▶ Contraindicaciones: preñez, hipersensibilidad conocida o insuficiencia hepatocelular.
- Cuidado en gatitos, porque pueden ser sensibles a la droga, y en gatos con el virus de la inmunodeficiencia felina.
- Efectos adversos: anorexia, vómitos, diarrea, anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, depresión, ataxia, hepatotoxicidad o dermatitis/ fotosensibilidad.
- ▶ Es un conocido agente teratogénico en los gatos.
- Después del tratamiento, sólo crecen pelo y uñas nuevas resistentes al hongo.
- La dosificación es diferente para las formas micronizadas y ultramicronizadas.

Usos/Indicaciones

En las especies veterinarias, la griseofulvina está aprobada para su uso en perros y gatos en el tratamiento de las infecciones fúngicas dermatofíticas (véase más adelante) de la piel, el pelo y las uñas, y para el tratamiento de la tiña (causada por *T. equinum y M. gypseum*) en caballos. También ha sido utilizada en animales de laboratorio y rumiantes para las mismas indicaciones. Las tabletas orales aprobadas en perros y gatos no son más comercializadas en los EE.UU., pero se dispone de formulaciones aprobadas para uso en medicina humana.

Farmacología/Acciones

La griseofulvina actúa sobre hongos susceptibles por medio de la disrupción de la estructura del huso mitótico de las células, provocando una detención en la metafase de la división celular. La griseofulvina tiene actividad contra especies pertenecientes a *Trichophyton*, *Microsporum y Epidermophyton*. Sólo el pelo y las uñas nuevas son resistentes a la infección. No tiene actividad antibacteriana y tampoco utilidad clínica contra otros hongos patógenos, que incluyen *Malassezia*.

Farmacocinética

La forma micronizada tiene una absorción variable (25-70%); la presencia de grasa en la dieta favorece la absorción. La forma ultramicronizada de la droga puede absorberse casi en un 100%. Por lo general, esta última se absorbe 1,5 veces así como la forma micronizada en un paciente dado.

La giseofulvina se concentra en la piel, el pelo, las uñas, la grasa, el músculo esquelético y el hígado, y puede encontrarse en el estrato córneo a las 4 horas de haber sido administrada.

Se metaboliza en el hígado a través de una desmetilación oxidativa y glucuronidación a 6-desmetilgriseofulvina, la cual no es activa. En las personas, la vida media es 9-24 horas. En los perros, se ha informado una vida media sérica de 47 minutos. Menos del 1% de la droga se excreta sin cambios en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La griseofulvina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga o con insuficiencia hepatocelular. No debe emplearse en animales preñados.

Debido a que los gatitos pueden tener una mayor sensibilidad a los efectos adversos asociados con la griseofulvina, deben ser controlados con cuidado si se comienza un tratamiento. Los gatos deben ser evaluados en busca del virus de la inmunodeficiencia felina antes de usar griseofulvina, debido a los posibles efectos neutropénicos o panleucopénicos de la droga.

Efectos adversos

La griseofulvina puede causar anorexia, vómitos, diarrea, anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, depresión, ataxia, hepatotoxicidad, dermatitis/fotosensibilidad y necrólisis epidérmica tóxica. A excepción de los signos clínicos gastrointestinales, los efectos adversos son poco frecuentes a las dosis usuales. Los gatos, en particular los gatitos, pueden ser más susceptibles a los efectos adversos (por ej., mielosupresión) que otras especies. Esto se podría deber a la predisposición a una conjugación por glucuronidación más lenta y, de esta manera, se produce una metabolización de la droga a un ritmo más lento que en los perros o en las personas.

Seguridad en reproducción y lactancia

La griseofulvina es un conocido teratógeno en los gatos, y es probable que en los perros también lo sea. Las dosis de 35 mg/kg dadas a gatos durante el primer tercio de la gestación causaron paladar hendido, y otras malformaciones esqueléticas y cerebrales en los gatitos. También puede inhibir la espermatogénesis. Debido a que, por lo general, las infecciones dermatofíticas no ponen en peligro la vida del paciente, y se cuenta con otro tipo de tratamientos, el uso de esta droga debe considerarse como contraindicado durante la preñez. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta medicación se clasificó dentro del grupo D. (Contraindicada. Estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

No se encontró información con respecto a la seguridad de su uso durante la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontraron consideraciones específicas en relación con la sobredosificación o la toxicidad aguda con griseofulvina. Se ha sugerido que una sobredosis significativa puede manejarse con procedimientos de vaciamiento intestinal, y administración de carbón activado y de catárticos, a menos que estén contraindicados. Contactar con un centro de control de intoxicaciones para obtener más información.

Los caballos recibieron 100 mg/kg, oral, durante 20 días sin parecer mostrar efectos dañinos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben griseofulvina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios:

- ALCOHOL. La griseofulvina puede potenciar los efectos del alcohol.
- ASPIRINA. La griseofulvina puede disminuir los niveles de salicilato.
- CICLOSPORINA. La griseofulvina puede disminuir los niveles de ciclosporina.
- FENOBARBITAL. El fenobarbital y otros barbitúricos han sido implicados en la disminución de la concentración sanguínea de griseofulvina, presumiblemente por inducción de las enzimas microsomales hepáticas y/o reducción de la absorción. Si el fenobarbital y la griseofulvina deben administrarse en forma concurrente, habrá que hacer un ajuste de la dosis de la última.
- **TEOFILINA**. En algunos pacientes, la griseofulvina puede disminuir la vida media de la teofilina y sus niveles.
- WARFARINA. La cumarina puede tener su actividad anticoagulante reducida por la griseofulvina; se puede requerir un ajuste del anticoagulante.

Posologías

Nota: todas las dosis son para las preparaciones micronizadas, a menos que se indique algo diferente.

CANINOS:

Para las infecciones dermatofíticas susceptibles:

- a) Forma micronizada: 25 mg/kg cada 12 horas, oral, durante 42-56 días; forma ultramicronizada: 5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 42 días. Puede necesitarse un tratamiento más prolongado para *Trychophyton* que para *Microsporum*. Posterior al medicamento, dar una dieta rica en grasa o aceite de maíz. Continuar con la administración del producto durante al menos 2 semanas después de la resolución de los signos y al menos 5 meses para la onicomicosis (Greene, Hartmann y col., 2006).
- b) Forma micronizada: 50 mg/kg, oral, 1 vez por día, junto con comida rica en grasa. Usada con tratamiento tópico (véase las referencias). Se puede duplicar la dosis en casos resistentes. Si ocurren signos gastrointestinales, se puede dividir la dosis y darla en 2 tomas diarias junto con comida. Se requiere el tratamiento por tiempo prolongado. Comenzar con la obtención de cultivos después de 4 semanas de tratamiento. Continuar la terapia o 2 semanas más allá de la cura clínica y cuando se obtienen 2-3 cultivos negativos a intervalos semanales (Frank, 2000).

FELINOS:

Para infecciones dermatofíticas susceptibles:

- a) forma micronizada: 50-120 mg/kg, oral, por día, en dosis dividida. Darla con alimento rico en grasa. Forma ultramicronizada: 10-15 mg/kg, oral, 2 veces por día. Darla durante 4-6 semanas o más, hasta que el cultivo sea negativo (Foil, 2003b).
- b) Forma micronizada: 50 mg/kg, oral, 1 vez por día o 25 mg/kg, oral, cada 12 horas durante 42 a 70 días. Forma ultramicronizada: 5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 42 días. Dar a continuación de una comida rica en grasa o administrar aceite de maíz. Continuar durante al menos 2 semanas después de la resolución de los signos y al menos 5 meses para la onicomicosis (Greene, Hartmann y col., 2006).

- c) Para M. canis felino: después de cortar el pelo de todo el cuerpo, administrar 80-130 mg/kg de griseofulvina, oral, 1 vez por día, junto con comidas ricas en grasa o 2,5-5 ml de aceite de maíz. Volver a cortar el pelo después de 1 mes, y continuar el tratamiento hasta que los signos de infección hayan desaparecido y los cultivos sean negativos (Thoday, 1986).
- d) Forma micronizada: 50 mg/kg, oral, 1 vez por día, junto con comidas ricas en grasa. Usada con tratamiento tópico (véanse las referencias). Puede duplicarse la dosis en los casos resistentes. Si se presenta malestar gastrointestinal se puede dividir la dosis y administrarla en 2 tomas diarias junto con comida. Se requieren cursos prolongados de tratamiento. Comenzar a obtener cultivos después de 4 semanas de terapia. Continuar con la administración de la droga durante 2 semanas más allá de la cura clínica y cuando se obtienen 2-3 cultivos negativos a intervalos semanales. (Frank, 2000).
- e) Para el complejo granuloma eosinofílico felino: forma micronizada: 25 mg/kg, oral, 2 veces por día, junto con alimento. Darla al menos durante 1 mes para juzgar la eficacia terapéutica (White, 2003b).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos, para la dermatofitosis avanzada: forma ultramicronizada: 6,25 mg/kg, oral, cada 12 horas durante 4-6 semanas; forma micronizada: 25 mg/kg, oral, cada 12-24 horas durante 1 mes (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Chinchillas: 25 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 30-60 días (Hayes, 2000).
- c) Gerbos, cobayos, hámsteres, ratas: 25 mg/kg, oral, cada 24 horas durante 14 a 28 días; ratones: 25 mg/kg, oral, cada 24 horas durante 14 días; chinchillas: 25 mg/kg, oral, cada 24 horas durante 28-40 días (Adamcak y Otten, 2000).
- d) Cobayos (para dermatofitosis): 25 mg/kg, oral (en suspensión), 1 vez por día durante 28 días (Johnson, 2006d).
- e) Chinchillas: 25 mg/kg, oral, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 30 días (Johnson, 2006a).

■ BOVINOS (y otros rumiantes):

Para infecciones dermatofíticas susceptibles:

- a) Forma ultramicronizada: 10-20 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 1-2 semanas; 100 mg/kg, oral, dados en 2 o más veces a intervalos semanales puede ser también una alternativa efectiva. No está aprobada para su uso en animales destinados a la producción de alimento, y puede ser muy costosa (Pier, 1986).
- b) 20 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 6 semanas (Howard, 1986).

EQUINOS:

Para infecciones dermatofíticas susceptibles:

- a) 10 mg/kg, oral, 1 vez por día (Robinson, 1987).
- b) 10 mg/kg, oral, (en el alimento), por día durante 7 días (Brumbaugh, 1987).

PORCINOS:

Para infecciones dermatofiticas susceptibles:

 a) 20 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 6 semanas (Howard, 1986).

M AVES

Rátidas: 35-50 mg/kg, oral, 1 vez por día (Jenson, 1998).

Controles

■ Eficacia clínica; cultivos.

Efectos adversos

- Hemograma completo; antes de la terapia y cada 1-3 semanas durante el tratamiento.
- Enzimas hepáticas (si se indican).

Información al cliente

- Los clientes deben ser instruidos en los procedimientos usados para prevenir la reinfección (destrucción de la cama vieja, desinfección, rexámenes periódicos, corte de pelo, etc.) y la importancia de seguir las instrucciones correspondientes al esquema de dosificación.
- Si el animal desarrolla efectos adversos, más allá de leves alteraciones gastrointestinales, se debería contactar al veterinario.

Química/Sinónimos

La griseofulvina es un antibiótico fungistático producido por especies de *Penicillium* (principalmente, *P. griseofulvum*); es un polvo blanco a blanco-cremoso, inodoro (o casi) y con sabor amargo. Es muy poco soluble en agua y casi insoluble en alcohol.

En el comercio se encuentran dos formas. La forma micronizada contiene partículas con un diámetro predominante de 4 μ m, mientras que la forma ultramicronizada tiene partículas cuyo diámetro es inferior a 1 μ m.

La griseofulvina es también conocida como: factor encrespados, griseofulvin y griseofulvinum; existen muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Aunque la griseofulvina es relativamente termoestable, el producto debe almacenarse a temperaturas inferiores a 40 °C (preferiblemente, a 15-30 °C). La suspensión debe ser almacenada en envases herméticos y resistentes al paso de la luz. Las tabletas y las cápsulas micronizadas deben guardarse en envases herméticos; las tabletas ultramicronizadas deben ser almacenadas en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Griseofulvina, micronizada (en polvo): 2,5 g en sachets con 15 g; AmTech® Griseofulvin Powder (IVX); (Rx). Aprobada para su uso en caballos no destinados a la producción de alimentos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Griseofulvina (micronizada) en tabletas: 500 mg; Grifulvin V^{\otimes} (Ortho); (Rx).

Griseofulvina, micronizada en (suspensión oral): 125 ml/5 ml en frascos con 120 ml; *Grifulvin V* $^{\otimes}$ (Ortho); genérico; (Rx).

Griseofulvina, ultramicronizada (en tabletas): 125 mg y 250 mg; Gris-PEG® (Pedinol); (Rx).

GUAIFENESINA

GG, Guailaxin®

RELAJANTE MUSCULAR PARENTERAL/ EXPECTORANTE ORAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Expectorante para uso oral y relajante muscular (uso parenteral) adyuvante de la anestesia.
- Contraindicaciones: ninguna, excepto el uso conjunto de fisostigmina.
- Efectos adversos: leve efecto hipotensivo y aumentos en la frecuencia cardíaca; es posible la presentación de tromboflebitis.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la guaifenesina se emplea para inducir relajación muscular y sujeción, como adyuvante de la anestesia para procedimientos cortos (30-60 minutos) en grandes y pequeños animales. Hay productos orales combinados que contienen guaifenesina para el tratamiento de cuadros respiratorios en caballos.

En las personas, la guaifenesina ha sido promocionada para su uso como expectorante oral, pero se carece de pruebas definitivas sobre su eficacia.

Farmacología/Acciones

Si bien el mecanismo de acción exacto para el efecto relajante muscular no se conoce, se cree que actúa a nivel central, deprimiendo o bloqueando la transmisión del impulso nervioso en la neurona internuncial de las áreas subcorticales del cerebro, el tronco encefálico y la médula espinal. Relaja tanto los músculos laríngeos como los faríngeos, permite, de esta forma, una intubación más fácil. También tiene un leve efecto analgésico intrínseco y cualidades sedantes.

La guaifenesina permite una inducción y una recuperación anestésicas libre de excitación en los caballos. Produce la relajación de los músculos esqueléticos, pero no afecta la función diafragmática y, a la dosis usual, tiene poco efecto sobre la función respiratoria, si es que lo tiene. Los posibles efectos sobre el aparato cardiovascular incluyen disminuciones leves y transitorias en la presión sanguínea y aumento de la frecuencia cardíaca. La motilidad gastrointestinal puede estar aumentada pero, en la mayoría de los casos, no se ven situaciones adversas al respecto.

Puede potenciar la actividad de los agentes preanestésicos y anestésicos.

Farmacocinética

La farmacocinética de la guaifenesina no ha sido estudiada del todo en la mayoría de las especies. Cuando se administra como único agente a caballos por vía IV, la caída en decúbito suele ocurrir a los 2 minutos y el poder de sujeción (no a nivel quirúrgico) perdura durante alrededor de 6 minutos. La relajación muscular persiste 10-20 minutos después de una sola dosis.

La guasifenesina se conjuga en el hígado y se excreta en la orina. Se ha demostrado en la raza Pony una diferencia de sexo respecto de la vida media de eliminación; en los machos es de aproximadamente 85 minutos, mientras que en las hembras es de unos 60 minutos. Cruza la placenta, pero los efectos adversos

sobre los recién nacidos de madres que han recibido guaifenesina no han sido descritos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante destaca que el uso de fisostigmina está contraindicado con la guaifenesina (véase Interacciones medicamentosas).

Efectos adversos

A la dosis usual, los efectos colaterales son transitorios y, por lo general, menores. Es posible observar una leve disminución de la presión sanguínea y aumento de la frecuencia cardíaca. Se ha informado la presentación de tromboflebitis después de la inyección IV, y la administración perivascular puede causar cierto grado de reacción tisular. Puede ocurrir hemólisis en las soluciones que contienen una concentración de guaifenesina superior al 5%, pero algunas fuentes indican que esto no es significativo, aun a una concentración del 15%.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si la droga se excreta en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El margen de seguridad es 3 veces la dosis usual. Los signos clínicos de ventilación apnéustica, nistagmo, hipotensión y rigidez muscular paradójica están asociados con niveles tóxicos de la droga.

Hubo 69 exposiciones a la guaifenesina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc-aspca.org) durante el período 2000-2006. De estos casos, 59 fueron perros y sólo uno mostró signos clínicos, mientras que 8 casos fueron gatos de los cuales sólo uno mostró signos clínicos. Los restantes 2 casos eran aves, las cuales no mostraron signos clínicos. El perro recibió una dosis estimada de 415-830 mg/kg y exhibió hipotermia, leves temblores, ataxia y vómitos. El gato recibió una dosis de 132 mg/kg, y exhibió letargo y anorexia.

No hay un antídoto disponible. Se ha sugerido que el tratamiento es de soporte hasta que la droga haya sido eliminada en grado suficiente para caer en niveles subtóxicos.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas con la guaifenesina no fueron bien estudiadas. Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben guaifenesina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ FISOSTIGMINA. El fabricante (Robins) menciona que la fisostigmina está contraindicada en los caballos que reciben guaifenesina, pero no dilucida una interacción real. Puede ser lógico asumir que también puede estar contraindicado cualquier otro agente anticolinestarasa (por ej., neostigmina, piridostigmina, edrofonio).

Posologías

■ CANINOS:

 a) Sólo guaifenesina: 44-88 mg/kg, IV; o administrada a 33-88 mg/kg, IV, junto con tiamilal 2,2-6,6 mg/kg o ketamina 1,1 mg/kg (Muir).

- b) 110 mg/kg, IV, para la relajación muscular durante ciertas intoxicaciones (por ej., con estricnina) o tétanos (Morgan, 1988; Bailey, 1986a).
- c) Para la sujeción química en soporte ventilatorio: combinar guaifenesina (50 mg/ml), ketamina (1 mg/ml) y xilacina (0,25 mg/ml) y administrar 0,55 ml en bolo IV seguido por 2,2 ml/kg/hora (Pascoe, 1986).

BOVINOS:

- a) Sólo guaifenesina: 66-132 mg/kg, IV; o guaifenesina 44-88 mg/kg, IV, junto con tiamilal (2,2-6,6 mg/kg) o ketamina (0,66-1,1 mg/kg) (Muir).
- b) 55-110 mg/kg, IV (Mandsager, 1988).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4, ARCI-UCGFS)

- a) 110 mg/kg, IV; dar primero 1/3-1/2 de la dosis hasta que el caballo caiga con suavidad; luego dar el resto, a menos que se observen efectos respiratorios o cardiovasculares (Prospecto del producto; Guailaxin® - Robins).
- b) Guaifenesina sola: 66-132 mg/kg, IV; o a una dosis de 44-88 mg/kg IV junto con 2,2-6,6 mg/kg de tiamilal (Muir).
- c) 55-110 mg/kg, IV (Mandsager, 1988).
- d) Para la anestesia: 100 mg/kg, IV, combinada con barbitúricos en dextrosa al 5%. Como expectorante: 3 mg/kg, oral (Robinson, 1987).
- e) Para la anestesia a campo: sedación con xilacina (1 mg/kg, IV; 2 mg/kg, IM) 5-10 minutos (algo más para la vía IM) antes de realizar la inducción anestésica con ketamina (2 mg/kg, IV). Los caballos deben estar adecuadamente sedados (la cabeza a nivel de las rodillas) antes de dar la ketamina (la ketamina puede causar rigidez muscular y convulsiones). Si no ocurre una sedación adecuada: 1) volver a administrar xilacina (hasta la mitad de la dosis original); 2) agregar butorfanol (0,02-0,04 mg/kg, IV). El butorfanol puede darse con la dosis original de xilacina, si se sospecha que el caballo será un paciente difícil de tranquilizar (por ej., Pura Sangre muy excitable), o agregarlo antes de la ketamina. Esta combinación mejorará la inducción, aumentará la analgesia y el tiempo de decúbito en unos 5-10 minutos; 3) diazepam (0,03 mg/kg, IV). Mezclar el diazepam con la ketamina. Esta combinación mejorará la inducción cuando la sedación es marginal y la relajación muscular durante la anestesia, y prolongará el tiempo anestésico en unos 5-10 minutos; 4) guaifenesina (solución al 5%, administrada IV hasta efecto); también puede emplearse para aumentar la sedación y la relajación muscular. (Mathews, 1999).
- f) Para el tratamiento sintomático adyuvante en la intoxicación con estricnina: 110 mg/kg, IV; repetir según sea necesario (Schmitz, 2004).

PORCINOS:

a) Sólo guaifenesina: 44-88 mg/kg, IV; o 33-88 mg/kg, IV junto con 2,2-6,6 mg/kg de tiamilal o 1,1 mg/kg de ketamina (Muir).

CAPRINOS:

a) Sólo guaifenesina: 66-132 mg/kg IV o 44-88 mg/kg, IV junto con 0,66-1,1 mg/kg de ketamina (Muir).

Controles

- Nivel de la relajación muscular.
- Frecuencias cardíaca y ventilatoria.

Química/Sinónimos

La guaifenesina (antiguamente conocida como glicerilguayacolato) se presenta como un polvo cristalino blanco a ligeramente grisáceo, que puede tener un olor característico. No es higroscópico y su punto de fundición es 78-82 °C. Un gramo es soluble en 15 ml de agua y es soluble en alcohol, propilenglicol y glicerina.

La guaifenesina es también conocida como GC, glicerilguayacolato, glicerilguayacolum, éter gliceril guayacolato, guaifenesín, guaifenesinum y guayacolum glicerolatum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La guaifenesina es estable ante la acción de la luz y el calor (a una temperatura inferior al punto de fundición); debe almacenarse en recipientes bien cerrados.

Cuando se disuelve en soluciones acuosas, puede precipitar un poco si la temperatura es inferior a 22°C. Entibiando la solución y con ligera agitación, por lo general, se resolubilizará. Se ha sugerido el uso de un horno microondas para calentar y disolver la droga. Se recomienda usar una preparación recién hecha, pero la solución al 10% (en agua estéril) puede guardarse con seguridad a temperatura ambiente durante un lapso de hasta 1 semana con sólo una leve precipitación.

La guaifenesina es compatible con agua estéril o dextrosa al 5% en agua. También es compatible con ketamina, pentobarbital, tiamilal, tiopental y xilacina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Guaifenesina (inyectable): 50 mg/ml en 1000 ml; Guaifeniect® (Butler); genérico; (IVX, RXV, Vedco, PhoenixPharmaceutical); (Rx). Aprobada para su uso en caballos no destinados a la producción de alimentos.

Hay varios productos orales que contienen guaifenesina en com-

binación con un antihistamínico (pirilamina), autorizados para su uso en caballos, que incluyen Anhist® (AHC) e Hist-EQ® Powder (Butler); (productos de venta libre).

Hay productos orales que contienen guaifenesina y otros expectorantes (yoduro de potasio, cloruro de amonio), aprobados para su uso en caballos, bovinos y ovinos, que incluyen Spect-Aid® (AHC) y Spect-Tuss® (Neogen); (productos de venta libre).

Puede haber jarabes o tabletas para la tos que contienen guaifenesina, autorizados para uso en pequeños animales.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 4. Véase el apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Guaifenesina, gliceril guayacolato (en tabletas): 200 mg y 400 mg; 600 mg y 1200 mg (de liberación extendida); Organidin NR® (Medpointe); All-fen Jr® (MCR American); Liquibid® (Capellon); (Rx); Guafenesin (URL); Mucinex® (Adams); Humibid Maximum (Adams); genérico; (productos de venta libre).

Guaifenesina (gránulos): 50 mg y 100 mg por paquete; Mucinex® Mini-Melts Children's & Junior Strength (Adams Laboratories); (productos de venta libre).

Guaifenesina (jarabe/líquido): 100 mg/5 ml en 118, 237 y 473 ml; 200 mg/5 ml en 120 ml; Altarussin® (Altaire); Mucinex Children's® (Adams Laboratories); Diabetic Tussinv® (Health Care Products); Robitussin® (Wyeth); Siltussin DAS® & SA® (Silarx); Scot-Tussin Expectorant® (Scot-Tussin); Naldecon Senior EX® (Sandoz); (productos de venta libre); Ganidin NR® (Cypress); Guaifenesin NR® (Silarx); Organidin NR® (Medpointe); (Rx).

No hay preparaciones aprobadas para uso parenteral. Hay muchas preparaciones en el mercado, como expectorantes para uso oral, que son de venta libre.

HALOTANO

Fluothane®

ANESTÉSICO GENERAL

Consideraciones al recetar

- Anestésico general inhalatorio clásico, todavía empleado, aunque sustituido en gran parte por agentes más modernos.
- Contraindicaciones: antecedentes o tendencia a la hipertermia maligna; hepatoxicidad significativa después de exposición previa.
- Cautela en pacientes con deterioro de la función hepática, arritmias cardíacas, incremento del líquido cefalorraquídeo o trauma craneano, miastenia gravis o feocromocitoma.
- ▶ Efectos adversos: hipotensión relacionada con la dosis, síndrome de estrés-hipertermia maligna, depresión cardíaca y disritmias, hepatotoxicidad.
- ▶ Puede ser teratogénico; emplear con cautela en la gestación.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El halotano constituye un anestésico general provechoso en medicina veterinaria debido a su relativa seguridad, potencia, grado de control, características no inflamables y costo comparativamente bajo. Sin embargo, su uso ha sido totalmente suplantado por el de agentes más nuevos (como el isoflurano y el sevoflurano), que tienen menos efectos cardiodepresores.

Farmacología/Acciones

Si bien no se conoce del todo el mecanismo preciso ejercido por los anestésicos inhalatorios, éstos pueden interferir con el funcionamiento neuronal en el encéfalo actuando en la matriz lipoide de la membrana. Algunos efectos farmacológicos claves observados con el halotano incluyen: depresión del sistema nervioso central, depresión de los centros de regulación térmica, incremento del flujo sanguíneo cerebral, depresión respiratoria (pronunciada en los rumiantes), hipotensión, vasodilatación y depresión miocárdica.

La concentración alveolar mínima (CAM; en %) en oxígeno comunicada para el halotano en diversas especies es: perros = 0,76; gatos = 0,82; caballos = 0,88; seres humanos = 0,76. Varios factores pueden alterar la CAM (estado ácido/base, temperatura, otros depresores nerviosos centrales, edad, proceso morboso activo, etc.).

Farmacocinética

El halotano se absorbe con rapidez a través de los pulmones. Cerca del 12% de la droga absorbida es metabolizada por el hígado a ácido trifluoroacético (sólo en cantidades reducidas), radicales cloruro y bromuro, los que se excretan en la orina. La mayor parte de la droga absorbida es rexcretada por los pulmones y eliminada con el aire espirado. El halotano se distribuye en la leche.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El halotano se contraindica en pacientes con antecedentes o tendencia a la hipertermia maligna o hepatoxicidad significativa después de la exposición previa (véase Reacciones adversas). Debe emplearse con cautela (beneficios vs riesgos) en pacientes con deterioro de la función hepática, arritmias cardíacas, incremento del líquido cefalorraquídeo o trauma craneano, miastenia gravis o feocromocitoma (arritmias cardíacas debidas a catecolaminas).

Efectos adversos

Puede ocurrir hipotensión relacionada con la dosis. Un síndrome de estrés-hipertermia maligna se comunicó en cerdos, caballos, perros y gatos. El halotano puede ocasionar depresión cardíaca y disritmias. La hipotensión inducida por halotano se puede tratar mediante la expansión de volumen y dobutamina. La lidocaína ha sido empleada para tratar o prevenir las disritmias cardíacas inducidas por el halotano.

En las personas, rara vez se observaron ictericia y hepatonecrosis fatal posanestésica. La incidencia de este efecto en las especies veterinarias se desconoce. Sin embargo, el halotano debería considerarse contraindicado para empleo futuro si se presentan fiebre inexplicable, ictericia u otros síntomas asociados con hepatotoxicidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

Algunos estudios en animales demostraron que el halotano puede ser teratogénico; utilizar sólo cuando los beneficios superan los posibles riesgos. En un sistema separado que evalúa la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó esta droga como de clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estas medicaciones deben ser empleadas con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente su amenaza.)

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben halotano, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ACETAMINOFENO. El acetaminofeno no se recomienda como analgésico posoperatorio en animales que recibieron anestesia con halotano.
- ACEPROMACINA. Puede disminuir los requerimientos de halotano en hasta un 40%.
- AMINOGLUCÓSIDOS. Usar con cautela junto con los anestésicos halogenados ya que puede producir un bloqueo neuromuscular aditivo.
- LINCOSAMIDAS. Usar con cuidado con los anestésicos halogenados, ya que puede ocurrir un bloqueo neuromuscular aditivo.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES.

 Puede ocurrir un bloqueo neuromuscular aditivo.
- SUCCINILCOLINA. Con los anestésicos por inhalación, puede inducir un aumento de la incidencia de los efectos cardíacos (bradicardia, arritmias, paro sinusal y apnea) y, en pacientes susceptibles, hipertermia maligna.

- SIMPATICOMIMÉTICOS (dopamina, epinefrina, norepinefrina, efedrina, metaraminol, etc.). Debido a que el halotano sensibiliza el miocardio a los efectos simpaticomiméticos, en especial de las catecolaminas, pueden ocurrir graves arritmias ventriculares. Si es necesario el uso de estas drogas, deben emplearse con cautela y en una dosis significativamente reducida, con un intensivo control.
- D-TUBOCURARINA. Puede causar hipotensión significativa, si se usa con halotano.

Consideraciones de laboratorio

 El halotano puede incrementar en forma transitoria los valores de las pruebas de función hepática.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

(Nota: las concentraciones dependen de la tasa de flujo de gas fresco; a menor tasa de flujo, se requiere una concentración más elevada.)

- a) 3% (inducción); 0,5-1,5% (mantenimiento) (Papich, 1992).
- b) 0,5-3,5%, inhalado (Hubbell, 1994).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: emplear un sistema de no recirculación: inducción: 2-4%, mantenimiento: 0,25-2%. (Anderson, 1994; Adamcak y Otten, 2000).

AVES:

a) Empleando un vaporizador anestésico, la inducción por lo usual se produce en 2-4 minutos en una concentración del 2% para aves pequeñas y del 2,5-3% para ejemplares grandes. El mantenimiento se hace, en general, con concentraciones del 0,5-1,5%. La recuperación suele demandar 3-5 minutos. Pueden producirse bradicardia, hipotensión e hipotermia, pero resuelven con rapidez una vez que se suspende el halotano (Bennett, 2002).

■ EQUINOS:

a) Para caballos de tiro: después de la inducción, colocar el tubo endotraqueal más largo que encaje de manera confortable (20-40 mm) e inflar el manguito. En un sistema circular semicerrado enriquecido en oxígeno, se administra en un comienzo halotano al 4-5% y se reduce según lo indiquen el control físico de los reflejos neurales y los parámetros cardiopulmonares. El objetivo es administrar la mínima concentración de anestésico inhalatorio que proporcione anestesia quirúrgica y sujeción adecuadas. La mayoría de los caballos de tiro pueden ser mantenidos con halotano al 2,5-3% (véase la referencia para mayor información sobre la supervisión y empleo) (Geiser, 1992).

Controles

- Estado respiratorio y ventilatorio.
- Frecuencia/ritmo del corazón, presión sanguínea (en particular con pacientes "en riesgo").
- Nivel de anestesia.

Química/Sinónimos

El halotano, un agente anestésico general inhalatorio, se presenta como un líquido denso, no inflamable e incoloro. Tiene un olor característico, que recuerda al cloroformo, y sabor dulce ardiente. El halotano es poco soluble en agua y miscible en alcohol. A 20 °C,

la densidad del halotano es de 1.872-1.877 y la presión de vapor es de 243 mmHg.

El halotano también puede conocerse como: ftorotanum, Fluothane® e Ineltano®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Conservar el halotano por debajo de los 40 °C en un recipiente hermético resistente a la acción de la luz. La estabilidad del halotano es mantenida por el agregado de timol y amoníaco. El timol no se vaporiza de manera que puede acumularse en el vaporizador causar una coloración amarilla. No emplear las soluciones con cambio de color. El vaporizador y la mecha descoloridos se pueden limpiar con éter dietilo (todo el éter debe removerse antes de reutilizar).

En presencia de humedad, el vapor de halotano puede reaccionar con aluminio, bronce y plomo (no cobre). La goma y algunos plásticos son solubles en halotano, lo que conduce a su rápido deterioro.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Halotano en botellas con 250 ml; Halothane® (Abbott); (Rx).

HEMOGLOBINA GLUTAMÉRICA-200 (BOVINA)

Oxyglobin®

SUSTITUTO DE LA HEMOGLOBINA SEMISINTÉTICA; COLOIDE

Consideraciones al recetar

- ▶ Hemoglobina polimerizada bovina para el tratamiento de las anemias.
- ▶ Contraindicaciones: enfermedad cardíaca avanzada, deterioro de la función renal con oliguria o anuria.
- Muchos posibles efectos adversos: en su mayoría, no son importantes (véase más adelante).
- Posibles interacciones medicamentosas/de laboratorio.

Usos/Indicaciones

El Oxyglobin® está indicado para el tratamiento de perros con anemia, más allá de la causa (hemólisis, hemorragia o eritropoyesis ineficiente). Desde la perspectiva del pronóstico, la droga debería resultar más valiosa en perros con anemias regenerativas (en comparación con las anemias arregenerativas). También se utiliza fuera de aprobación en otras especies, como en los potrillos con isoeritrólisis neonatal.

Su principal beneficio es para el paciente anémico y con dificultades para ser transfundido debido a la falta de disponibilidad de sangre, o cuando no se identifica un donante apto con la prueba de compatibilidad (Jandrey, 2007).

Farmacología/Acciones

La hemoglobina bovina en el producto está polimerizada en moléculas más grandes para incrementar la seguridad, la eficacia y la persistencia intravascular, y es transportada en estado desoxigenada, volviéndose oxigenada una vez que circula a través de los pulmones. El *Oxyglobin*® libera oxígeno al tejido en un mecanismo similar al de la hemoglobina endógena. Por lo tanto, incrementa las concentraciones plasmática y total de hemoglobina, y aumenta el contenido de oxígeno sistémico.

Debido a su tamaño pequeño (en comparación con los glóbulos rojos normales), puede entregar mucho mejor el oxígeno a las células mediante arterias con grave constricción.

El Oxyglobin® también posee propiedades coloidales similares al dextrán 70 y el hetalmidón.

Farmacocinética

En los perros que reciben 15 ml/kg, las concentraciones plasmáticas máximas de hemoglobina incrementan hasta alrededor de 2,5 g/dl; con 30 ml/kg, lo hacen a un nivel de 4 mg/dl, aproximadamente. La duración del efecto continúa durante un mínimo de 24 horas. La vida media plasmática en perros en las dosis autorizadas es de alrededor de 18-43 horas, y puede ser detectado en plasma durante 5-7 días después de una dosis única.

Similar a la hemoglobina endógena u Oxyglobin® es metabolizado y eliminado por el sistema reticuloendotelial. Pequeñas cantidades de hemoglobina sin estabilizar (<5%) pueden ser excretadas por los riñones, y producir cambio de color (roja) de la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Como el uso seguro del Oxyglobin® no ha sido evaluado para las siguientes condiciones, y los expansores plasmáticos, en general, se contraindican en las mismas, el producto está contraindicado en perros con enfermedad cardíaca avanzada (insuficiencia cardíaca congestiva) u otros tipos de disfunciones cardíacas graves, o deterioro de la función renal con oliguria o anuria. La seguridad y eficacia del Oxyglobin® no han sido evaluadas en perros con coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia con sangrado activo, hemoglobinemia y hemoglobinuria, o autoaglutinación.

La administración de cualquier proteína extraña tiene la posibilidad de provocar reacciones inmunológicas; si bien se detectaron niveles reducidos de anticuerpos IgG después de dosis múltiples, todavía no se comunicaron reacciones anafilácticas. Si se produce una reacción de hipersensibilidad inmediata, la infusión se debería suspender en forma urgente e implementar el tratamiento apropiado. Si se produce una reacción de hipersensibilidad del tipo retardado, se recomienda la terapia inmunosupresora.

Efectos adversos

El prospecto del producto presenta una lista con la frecuencia de reacciones adversas que se produjeron en más del 4% de los perros tratados con Oxyglobin® (Nota: el primer número es el porcentaje de perros tratados, entre paréntesis el porcentaje tratado que tenía anemia hemolítica): coloración de las membranas mucosas, 69% (47%); coloración de la esclerótica (amarillo, rojo, marrón), 56% (48%); coloración de la orina (naranja, rojo, marrón), 52% (41%); coloración de la piel (amarillo), 12% (83%); incremento de la presión venosa central, 33% (47%); arritmias ventriculares (bloqueo atrioventricular, taquicardia, contracciones ventriculares prematuras), 15% (78%); equimosis/petequias, 8% (50%); bradicardia, 6% (67%); vómito, 35% (72%); diarrea, 15% (50%); anorexia, 8% (25%); taquipnea, 15%(50%); disnea, 14% (71%); edema pulmonar, 12% (67%); ruidos pulmonares ásperos/crujidos, 8% (50%); efusión pleural, 6% (67%); fiebre, 17% (40%); muerte/eutanasia, 15% (63%); edema periférico, 8% (25%); hemoglobinuria, 6% (67%); deshidratación, 6% (33%).

Las reacciones adversas que se produjeron en el 4% de los perros tratados con Oxyglobin® incluyeron: tos, coagulación intravascular diseminada, melena, secreción/costras (rojas) nasales, efusión peritoneal, paro respiratorio y pérdida de peso (5-7% de peso corporal). Las reacciones adversas notadas en menos del 2% de los perros tratados con Oxyglobin® abarcan: malestar abdominal a la palpación, acidosis, paro cardíaco, sobrecarga del volumen cardiovascular (en ecocardiografía), colapso, cistitis, materia fecal oscura, coloración de las heces (pardo-rojo) al igual que la lengua (púrpura), áreas hiperémicas focales en encías, celulitis/claudicación del miembro anterior, hematemesis o hemoptisis (incapaz de diferenciar), hipernatremia, hipotensión, hipoxemia, ausencia de respuestas neurológicas, signos prosencefálicos izquierdos, nistagmo, pancreatitis, abdomen penduloso, poliuria, tromboembolismo pulmonar, ptosis, pabellones auriculares eritematosos con pápulas/sacudidas cefálicas, reducción de la frecuencia cardíaca, trombocitopenia (exacerbación) y trombosis venosa.

Pequeñas cantidades de hemoglobina sin estabilizar (<5%) pueden ser excretadas a través de los riñones, y generar coloración (roja) transitoria de la orina posterior a la infusión. Este cambio de coloración urinaria no debe ser interpretado como debido a hemólisis intravascular y no tiene efectos sobre la función renal.

En el uso clínico, el Oxyglobin® no ha mostrado afectar la función plaquetaria ni deteriorar la función de la coagulación.

También pueden observarse aumentos de la aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) no asociados con cambios histopatológicos en el hígado, incremento de la proteína sérica total y hemoglobinuria.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha determinado el empleo seguro en perros reproductores y perras gestantes o lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos asociados con Oxyglobin®, administrado a una dosis 1, 2 y 3 veces superior al doble de la dosis recomendada con 3 días de diferencia, incluyeron coloración amarilla-anaranjada de la piel, canales auditivos, pabellones auriculares, membranas mucosas (encías) y esclerótica, coloración fecal (rojo oscuro; verde-negro) y urinaria (pardo-oscura), manchas rojas de la piel y/o labios (hallazgo menos corriente), reducción del apetito y sed, vómito, diarrea, y disminución de la elasticidad cutánea. La frecuencia y/o la intensidad de estos signos aumentaron con las dosis repetidas y crecientes. Los perros sanos que recibieron 3 veces el doble de la dosis lograron sobrevivir.

La sobredosis o una administración muy rápida (>10ml/kg/hora) pueden provocar una sobrecarga circulatoria.

Interacciones medicamentosas

Más allá de lo concerniente a la compatibilidad, no se han observado interacciones medicamentosas específicas.

Consideraciones de laboratorio

- La presencia de Oxyglobin® en el suero puede causar aumentos o disminuciones artificiales en el perfil de la química sérica, según el tipo de analizador y reactivos utilizados. Puede causar falsos aumentos en la AST o la creatinina. También falsos descensos en la LDH. Puede causar interferencia inaceptable con la GGT, la albúmina o la bilirrubina.
- Según se afirma, no hay interferencia con la medición directa de hemoglobina, pero debido a los efectos dilucionales producidos por el Oxyglobin®, el hematócrito y el recuento eritrocitario no

son medidas precisas del grado de anemia durante las 24 horas posadministración. Los tiempos de protrombina (TP) y de tromboplastina parcial activada (TTPA) determinados con métodos mecánicos, magnéticos y de dispersión lumínica son precisos, pero los procedimientos ópticos no son confiables mientras sea utilizado el *Oxyglobin*®.

■ Las tiras reactivas de orina (pH, glucosa, cetonas, proteína) son imprecisas mientras haya decoloración evidente de la orina.

Posologías

CANINOS:

- a) Para indicaciones autorizadas: 1 dosis por vez de 10-30 ml/kg, IV, a una velocidad de 10 ml/kg/hora.
 - Se puede calentar hasta 37 °C previo a la administración. Las transfusiones sanguíneas no están contraindicadas en perros que reciben *Oxyglobin*®, ni el producto se contraindica en animales previamente transfundidos. No hay necesidad de tipificar la sangre o hacer pruebas de compatibilidad antes del uso. Se administra con una técnica aséptica mediante infusión IV estándar y catéter en una vena central o periférica a una velocidad de 10ml/kg/hora. No administrar con otros líquidos o drogas mediante el mismo equipo de infusión. No agregar medicamentos u otras soluciones en la bolsa. (Prospecto del producto; *Oxyglobin*® Biopure).
- b) Para la resucitación de pacientes traumatizados en estado de shock con hemorragia o sin: en forma empírica, 3-5 ml/kg con la administración concurrente de cristaloides a 1/2 a 2 veces el ritmo de mantenimiento (Gfeller, 2002).
- c) Para prover un "puente" hasta que las drogas inmunosupresoras hagan su efecto en perros con anemia hemolítica inmunomediada con una reacción transfusional: 7-10 ml/kg cada 12 horas pueden mantener los niveles de hemoglobina por encima de los 3,5 g/dl; dosis más altas (30 ml/kg) pueden proveer un soporte transportador de oxígeno durante 48-72 horas (Macintire, 2006c).

Controles

- Hemoglobina; signos clínicos de oxigenación tisular adecuada.
- Signos de sobrecarga circulatoria (presión venosa central).
- Otros efectos adversos (véase antes).

Información al cliente

Los propietarios deben ser informados sobre el perfil de costos/riesgos/beneficios de este agente antes de su uso.

Química/Sinónimos

El *Oxyglobin*[®] es una solución púrpura oscura, transparente, estéril, que contiene 13 g/dl de hemoglobina bovina polimerizada purificada en una solución de Ringer lactato modificada. Tiene una osmolalidad de 300 mOsm/kg y pH de 7,8. Menos del 5% de la hemoglobina son tetrámeros sin estabilizar y, aproximadamente, el 50% tiene un peso molecular entre 65 y 130 kD, con no más del 10% con un peso molecular >500 kD. El producto contiene menos que el nivel detectable de 3,5 μg/ml de glutaralhedído libre y 0,05 EU/ml de endotoxina.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto se mantiene estable a temperatura ambiente o refrigerado (2-30 °C) durante un lapso de hasta 3 años. No congelar. Almacenar con el envoltorio superior; una vez que se lo retira, debe utilizarse dentro de las 24 horas. La chapa sobre el envolto-

rio obra como una barrera para el oxígeno, protegiendo la hemoglobina de la conversión en metahemoglobina.

El fabricante señala que el *Oxyglobin*® es **compatible** con cualquier otro líquido IV, pero no debería ser mezclado con otras soluciones o medicamentos en la bolsa. Sin embargo, otras soluciones y medicamentos IV pueden ser administrados mediante un punto de entrada y tubuladura separados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Hemoglobina Glutamérica-200 (bovina) en bolsas para infusión con 60 y 125ml, listas para su empleo; *Oxyglobin*® (Biopure); (Rx). Aprobada para su uso en caninos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 2. Su uso está prohibido en competencias. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno actualmente en los Estados Unidos.

HEPARINA SÓDICA HEPARINA CÁLCICA

ANTICOAGULANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Anticoagulante parenteral usado, principalmente, para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada y la enfermedad tromboembólica.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, grave trombocitopenia o sangrado incontrolable (causado por procesos diferentes a la coagulación intravascular diseminada).
- Efectos adversos: los más comunes son el sangrado y la trombocitopenia.
- ▶ La protamina puede revertir los efectos.
- ▶ Se requiere supervisión intensiva.

Usos/Indicaciones

Los principales usos de la heparina en la medicina de los pequeños animales incluyen el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (CID) y la profilaxis de la enfermedad tromboembólica. En los caballos, también se ha utilizado en el tratamiento de la CID y como terapia profiláctica para la laminitis (eficacia no demostrada).

El uso en el tratamiento de la CID se ha vuelto cada vez más controvertido. La evidencia más reciente sugiere que la heparina no debe emplearse durante la CID en pacientes con procesos inflamatorios concurrentes.

Farmacologia/Acciones

La heparina actúa sobre los factores de coagulación en las vías intrínseca y extrínseca. Las bajas concentraciones de heparina, cuando se combinan con antitrombina III, inactivan el factor Xa y previenen la conversión de protrombina en trombina. En dosis más altas, la heparina inactiva la trombina, bloquea la conversión del fibrinógeno en fibrina y, cuando se combina con antitrombina III inactiva los factores IX, X, XI y XII. Inhibiendo la activación del factor XIII (factor

estabilizante de fibrina), la heparina también anula la formación de coágulos de fibrina estables. Si bien la heparina inhibirá las reacciones que conducen a la coagulación, no modifica en gran manera las concentraciones de los factores coagulantes. No lisa coágulos, pero puede prevenir el crecimiento de los coágulos existentes.

La heparina también incrementa la liberación de lipoproteína lipasa, con lo cual aumenta la depuración de los lípidos circulantes y se elevan los niveles plasmáticos de los ácidos grasos libres.

Farmacocinética

La heparina no se absorbe en el intestino, si se administra por boca, y debe ser suministrada por vía parenteral para ser efectiva. La actividad anticoagulante comienza de inmediato después de la inyección IV en bolo directo, pero puede demorar hasta 1 hora posterior a la inyección SC profunda. Cuando la heparina es administrada mediante infusión IV continua, se hace un bolo inicial para comenzar la actividad anticoagulante plena.

La heparina tiene mucha afinidad en su unión a las proteínas, principalmente con fibrinógeno, lipoproteínas de baja densidad y globulinas. No atraviesa en grado apreciable la placenta ni ingresa en la leche.

El destino metabólico no se comprende en su totalidad. La droga en apariencia se metaboliza en parte en el hígado y también es inactivada por el sistema reticuloendotelial. La vida media sérica en las personas promedia 1-2 horas.

En perros sanos, la biodisponibilidad después de la inyección subcutánea es de alrededor del 50%. Cuando se administró un promedio de 200 U/kg a perros sanos por vía SC, la concentración plasmática de heparina estuvo dentro del rango terapéutico entre 1 y 6 horas posadministración (Diquelou, Barbaste y col., 2005).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La heparina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la misma, que tienen grave trombocitopenia o sangrado incontrolable (causado por procesos diferentes a la CID). Un autor (Green, 1989) destaca que en la CID, "la heparina no debería ser administrada en pacientes con sangrado activo que tienen depleción intensa de factores y trombocitopenia pronunciada, porque el resultado puede ser una hemorragia fatal".

El uso para el tratamiento de la CID es cada vez más controvertido. La evidencia más reciente sugiere que la heparina no debe emplearse durante un cuadro de CID en pacientes con procesos inflamatorios concurrentes. Hasta que surjan nuevas evidencias en contrario, la heparina debe ser usada con mucho cuidado tanto en las personas como en pacientes veterinarios con interacciones funcionales entre procesos inflamatorios, los sistemas hemostáticos y el endotelio (Bateman, 2005a).

No administrar IM, porque la heparina puede inducir la formación de hematoma. Posterior a la inyección SC profunda, también pueden producirse hematomas, dolor e irritación.

Los perros con insuficiencia renal pueden tener bajos niveles plasmáticos y una mayor velocidad de eliminación de la heparina; se puede necesitar un ajuste de la dosis.

Efectos adversos

El sangrado y la trombocitopenia son los efectos adversos observados con mayor frecuencia con la heparina. Dado que ella deriva de tejidos bovinos o porcinos, las reacciones de hipersensibilidad pueden ser posibles. Los efectos adversos menos comunes descritos en animales y/o personas incluyen reacciones vasoespásticas (después de varios días de terapia), osteoporosis y disminución de la función renal (después de terapia en dosis alta y crónica), hiperlipidemia por rebote, hiperpotasemia, alopecia, supresión de la

síntesis de aldosterona y priapismo. En los caballos, las dosis IV altas pueden provocar aglutinación de glóbulos rojos y disminución del hematócrito.

Seguridad en reproducción y lactancia

Si bien la heparina no atraviesa la placenta y, en general, se la considera el anticoagulante de elección durante la gestación, su empleo seguro en la preñez no se ha establecido con firmeza y el resultado puede ser desfavorable. Se la debe utilizar con prudencia y sólo cuando hay una clara necesidad. En pacientes humanos, la FDA categoriza esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

La heparina no se excreta en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis de heparina se asocia con sangrado. Los signos clínicos que podrían notarse antes del sangrado franco incluyen hematuria, heces alquitranadas, petequias, formación de moretones, etc. La protamina puede revertir los efectos de la heparina; véase la monografía Protamina para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben heparina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ASPIRINA. Puede aumentar el riesgo de hemorragia.
- DEXTRÁN. Puede aumentar el riesgo de hemorragia.
- AINE. Pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
- WARFARINA. Puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Las siguientes drogas pueden contrarrestar, en parte, los efectos anticoagulantes de la heparina:

- **M** ANTIHISTAMÍNICOS.
- NITROGLICERINA IV.
- PROPILENGLICOL.
- DIGOXINA.
- TETRACICLINAS.

Consideraciones de laboratorio

- A menos que la heparina sea administrada mediante infusión continua, puede alterar el tiempo de protrombina (TP), el cual puede resultar engañoso en pacientes que también reciben anticoagulantes cumarínicos o indanedionas.
- La heparina puede interferir con los resultados de la BSF (bromosulfotaleína) al cambiar la intensidad del colorante y desviar el pico de absorción de 580 nm a 595 nm.
- La heparina puede provocar falsos aumentos de los valores de la tiroxina sérica, si se emplean métodos de fijación proteica competitiva. El procedimiento por radioinmunoanálisis (RIA) y el método de yodo ligado a proteína en apariencia no son afectados por la heparina.
- Cuando la heparina se utiliza como anticoagulante in vitro (por ej., recipientes de recolección de sangre), los recuentos leucocitarios deben ser realizados dentro de las 2 horas del muestreo. No emplear sangre heparinizada para recuentos plaquetarios, eritrosedimentación, fragmentación de eritrocitos, o para cualquier análisis que incluya complemento o isoaglutininas. Los

errores en las determinaciones de gases en sangre para la tensión del CO₂, concentración de bicarbonato o exceso de base pueden ocurrir, si la heparina representa el 10% o más de la muestra de sangre.

Posologías

CANINOSY FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la CID (véase Contraindicaciones/ Advertencias). **Nota:** La terapia con heparina es sólo un aspecto en el tratamiento satisfactorio de la CID. La corrección de la causa desencadenante, la administración de líquidos, sangre y aspirina, y supervisión esmerada de las pruebas hemostáticas (TTPA, TP), productos de la degradación de fibrina, y fibrinógeno son todos factores importantes en el tratamiento de la CID. Las dosis de heparina son controvertidas; los rangos de dosis y métodos de administración pueden ser muy variables en función del profesional/autor.

- a) 75 U/kg, SC, 3 veces por día (Wingfield y Van Pelt, 1989).
- b) Agregar 5000 U de heparina/500 ml de sangre entera calentada 30 minutos antes de la transfusión. Como alternativa, administrar 10-150 U/kg, SC, cada 12 horas. La dosis debe ser reducida en forma gradual en un lapso de 48 horas o puede ocurrir un "efecto por rebote" (Feldman, 1985).
- c) Después de corregir el pH y maximizar la perfusión, transfundir sangre entera reciente heparinizada o plasma (75 U/kg) 1 vez. Luego, comenzar una terapia con heparina en minidosis de 5-10 U/kg/hora mediante infusión IV continua o 75 U/kg, SC, cada 8 horas. Continuar sin interrupción hasta que la CID desaparezca por completo. Con estas dosis, el riesgo de hemorragia es despreciable y no se requiere medir el TTPA, aunque se puede desarrollar la trombocitopenia (Slappendel, 1989).
- d) Antes de administrar heparina, infundir suficiente sangre entera fresca para mantener el recuento plaquetario por encima de 30.000/µl y la fibrinogenemia mayor a 50 mg/dl. Luego, administrar heparina 50-100 U/kg, SC, cada 6 horas. Como alternativa, dosificar suficiente heparina para incrementar el TTPA en 1,5-2 veces el valor normal (puede ser más efectiva en pacientes susceptibles a la tromboembolización) (Green, 1989).

Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad tromboembólica:

- a) Para el tromboembolismo arterial felino: 250-300 U/kg, SC, cada 8 horas. La primera dosis se administra por vía IV a gatos que manifiestan shock. El control del TPPA (1,5-2,5 veces aumentada) y del TCA (15-20 seg) deben ser considerado sólo una guía aproximada, ya que éstos valores pueden presentarse aún con niveles de heparina por debajo del rango terapéutico (Smith, 2004).
- b) Perros: 200-500 U/kg, SC, cada 8 horas; el TTPA deseado es 1,5-2 veces el del valor pretratamiento (Brooks, 2000).
- c) Para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad tromboembólica arterial en los gatos: 250-300 U/kg cada 8 horas, SC, para la terapia inicial como paciente internado (Lunsford y Mackin, 2007).
- d) Para el tratamiento de mantenimiento del tromboembolismo pulmonar en los pequeños animales: 200-500 U/kg, SC, cada 8 horas y luego ajustar la dosis para lograr un rango de TTPA de 1,5-2 veces el valor pretratamiento o una actividad antifactor Xa entre 0,35-0,7 U/ml. La warfarina también se da en forma concomitante (Lunsford y Mackin, 2007).

e) Para la trombosis arterial y el tromboembolismo en caninos: mantener al perro tranquilo y en lugar con temperatura templada; administrar analgésicos, si es necesario. En un comienzo, administrar la heparina a 220 U/kg, IV. Corregir la deshidratación y diluir la sangre por medio de la administración de soluciones electrolíticas. Los productos con dextranos pueden ser de ayuda. Las dosis de seguimiento para la heparina deben ser al principio bajas, e ir aumentándolas hasta que el TTPA esté en un valor 2-2,5 veces por encima del normal. Después de 3-5 días de tratamiento, reducir la dosis gradual de heparina en un lapso de 48-72 horas al mismo tiempo que el perro es llevado al tratamiento con un anticoagulante oral (véase la monografía Warfarina) (Suter, 1989).

Para prevenir la formación de coágulos cuando se realiza el lavado torácico cerrado en presencia de piotórax:

a) Agregar 1000 U de heparina/litro de líquido de lavado (salina normal entibiada). Este líquido es instilado a razón de 20ml/kg cada 12 horas durante 5-7 días. Los antibióticos (a menudo, penicilina) o enzimas (estreptocinasa) también pueden ser incorporados en el líquido (Berkwitt y Berzon, 1988).

Para la terapia adyuvante de pancreatitis aguda complicada o grave en perros:

a) 50-75 U/kg, SC, 2-3 veces por día; puede reducir las tendencias tromboembólicas, pero la eficacia es desconocida, y la heparina no se indica en todos los casos (Bunch, 1988).

Para detección de la actividad lipoproteínalipasa (prueba de estimulación con heparina):

a) Medir lípidos séricos inmediatamente antes y 15 minutos después de la heparina dada a 100 U/kg, IV. La falta de incremento de la actividad lipolítica sugiere la deficiencia de esta enzima (Kay, Kruth y Twedt, 1988).

■ EQUINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la coagulación intravascular diseminada (CID): **Nota:** el tratamiento con heparina es sólo un aspecto en el manejo exitoso de la CID. La corrección de la causa desencadenante, la administración de líquidos, sangre y aspirina, y supervisión de las pruebas de coagulación (TTPA, TP), productos de la degradación de fibrina, y fibrinógeno son todos factores importantes en el tratamiento de la CID.

a) 80-100 U/kg, IV cada 4-6 horas (puede agregarse a los líquidos y administrarse como goteo lento). La CID leve puede ser tratada con 25-40 U/kg, SC, 2-3 veces por día (Byars, 1987).

Como terapia adyuvante del shock endotóxico:

 a) 40 U/kg, IV o SC, 2-3 veces por día pueden prevenir el desarrollo de microtrombos; se requieren estudios adicionalespara confirmar los beneficios positivos (Semrad y Moore, 1987).

Como terapia adyuvante en la prevención de laminitis:

a) 25-100 U/kg, SC, 3 veces por día. Las dosis más altas se utilizan con un evento trombótico activo, pero las inferiores deberían tener menos efectos colaterales y todavía exhibir actividad antitrombótica. En la situación ideal, se deben medir el TTPA y TCA. El objetivo es alcanzar 1,5-2,5 veces el valor pretratamiento para el TTPA y 1,2-1,4 veces para el TCA (Brumbaugh, Lopez y col., 1999).

Controles

Nota: la frecuencia de vigilancia es controvertida y depende de varios factores, que incluyen dosis de heparina, estado del paciente, problemas concomitantes, etc. Debido a la elevada incidencia de hemorragia asociada con el uso de la heparina, la medición fre-

cuente del TTPA es esencial en el inicio del tratamiento (en particular, cuando se emplean las dosis más altas) y en cuadros con riesgo de vida.

- Si bien la evaluación de los tiempos de coagulación de sangre entera, tromboplastina parcial (TTP) y activada (TTPA) pueden ser aprovechados para vigilar el tratamiento, a menudo se recomienda el TTPA.
- El recuento plaquetario y el hematócrito deben efectuarse en forma periódica.
- Sangre oculta en materia fecal y orina; otras observaciones en busca de sangrado.
- Eficacia clínica.

Información al cliente

■ Debido a la necesidad de una supervisión intensiva con el uso de la heparina y la naturaleza grave de las enfermedades en las cuales se la utiliza, esta droga debería ser empleada sólo por profesionales familiarizados con ella y, de preferencia, con el paciente internado.

Química/Sinónimos

La heparina es un glucosaminoglicano sulfatado heterogéneo aniónico con un peso molecular promedio de 12.000, que se encuentra naturalmente en las células cebadas. Está disponible en el comercio como sales de sodio o calcio, y se obtiene a partir de la mucosa intestinal porcina (sales de calcio y sodio) o desde el tejido pulmonar bovino (sólo como sal sódica). Las heparinas sódica y cálcica se presentan como polvos higroscópicos amorfos, blancos o pálidos, con olor débil. Son solubles en agua y prácticamente insolubles en alcohol; las formulaciones inyectables comerciales tienen un pH de 5-7,5. La potencia se expresa en términos de unidades heparina USP, y los valores se obtienen comparando contra una referencia estándar a partir de USP. La USP requiere que las potencias no sean menores de 120 unidades/mg sobre una base seca para la heparina derivada del tejido pulmonar, y de 140 unidades/mg para la obtenida desde otras fuentes tisulares.

La heparina sódica también se conoce como: heparinum natricum, heparina sodio y heparina soluble; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las soluciones de heparina deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C) y no congeladas. Evitar la excesiva exposición al calor.

La heparina sódica se considera físicamente compatible con las siguientes soluciones IV y fármacos: aminoácidos 4,25%-dextrosa 25%, combinaciones dextrosa-Ringer, solución de Ringer lactato dextrosa, emulsión lipoide 10%, solución inyectable de Ringer, Normosol R, aminofilina, anfotericina B con o sin fosfato sódico de hidrocortisona, ácido ascórbico inyectable, sulfato de bleomicina, gluconato de calcio, cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, fosfato de clindamicina, dimenhidrinato, clorhidrato de dopamina, gluceptato de eritromicina, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de lidocaína, succinato sódico de metilprednisolona, metronidazol con succinato sódico, nafcilina sódica, bitartrato de norepinefrina, potasio cloruro, succinato sódico de prednisolona, clorhidrato de promacina, bicarbonato de sodio, clorhidrato de verapamilo y complejo vitamínico B con o sin vitamina C.

La información de compatibilidad es conflictiva o dependiente del diluyente o factores de concentración con las siguientes drogas o soluciones: combinaciones dextrosa-salina, dextrosa en agua, solución de Ringer lactato, soluciones salinas, ampicilina sódica,

cefalotina sódica, clorhidrato de dobutamina, succinato sódico de hidrocortisona, meticilina sódica, clorhidrato de oxitetraciclina, penicilina G sódica/potásica y clorhidrato de tetraciclina. La compatibilidad depende de factores tales como el pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

La heparina sódica se considera físicamente incompatible cuando se mezcla con las siguientes soluciones o drogas: lactato de sodio 1/6 M, sulfato de amikacina, clorhidrato de clorpromacina, fosfato de codeína, citarabina, clorhidrato de daunorrubicina, diazepam, clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de droperidol con o sin citrato de fentanilo, lactobionato de eritromicina, sulfato de gentamicina, hialuronidasa, kanamicina sulfato, bitartrato de levorfanol, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de metadona, sulfato de morfina, lactato de pentazocina, fenitoína sódica, sulfato de polimixina B, sulfato de estreptomicina y clorhidrato de vancomicina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Heparina sódica inyectable: 1000 U/ml, 2000 U/ml, 2500 U/ml, 5000 U/ml, 10.000 U/ml, 20.000 U/ml y 40.000 U/ml en ampollas con 0,5, 1, 2, 4, 5, 10 y 30 ml, frascos y envases multidosis (dependiendo de la concentración y fabricante); genéricos; (Rx).

Heparina sódica inyectable (dosis por unidad): 1000 U/dosis, 2000 U/dosis, 5000 U/dosis, 7500 U/dosis, 10.000 U/dosis y 20.000 U/dosis en frascos *Dosette* con 1, 10 y 30 ml, *Tubex* de 0,5 y 1 ml, frascos con 0,5, 1, 4 y 10 ml, y *Carpuject* con 1ml cargado en 2 ml (dependiendo de la concentración y el fabricante); genéricos; (Rx).

Heparina sódica y cloruro de sodio al 0,9% (inyectable): 1000 y 2000 unidades en 500 y 1000 ml (respectivamente) en *Viaflex*; (Baxter Healthcare); (Rx).

Heparina sódica y cloruro de sodio al 0,45% (inyectable): 12.500 y 25.000 unidades en 250 ml (sólo el de 12.500 U) y 500 ml; (Abbott); (Rx).

Heparina sódica solución Lock Flush: (empleo IV); 1 unidad/ml en jeringas con 1, 2, 2,5, 5 y 10 ml; 10 U/ml y 100 U/ml en frascos con 1, 2, 5 y 10 ml (regular y libre de conservadores) y frascos con 30 y 50 ml; frascos *Dosette* con 1 ml (regular y libre de conservantes) y 2ml; cartuchos *Dosette* con aguja de 1 y 2,5 ml; ampollas con 1 ml; jeringas descartables con 1, 2, 2,5, 3 y 5 ml; *Hep-Lock®* y *Hep-Loc U/P®* (Elkins-Sinn); *Hepflush-10®* (American Pharmaceutical Partners); *Heparin I.V. Flush* (Medefil); genéricos; (Rx).

EXPANSOR DE VOLUMEN DE TIPO COLOIDAL

Consideraciones al recetar

- Expansor de volumen utilizado para tratar la hipovolemia cuando se requiere terapia coloidal.
- Contraindicaciones: insuficiencia cardíaca grave, trastornos hemorrágicos graves y pacientes con insuficiencia renal oligúrica o anúrica.
- Cautela: trombocitopenia, pacientes con cirugía del sistema nervioso central (SNC), enfermedad hepática.
- Puede inducir sobrecarga de volumen: emplear con cuidado en pacientes con disfunción renal, insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar.
- Efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad, posibles coagulopatías. La administración muy rápida en animales pequeños puede ocasionar náusea/vómito; las reacciones de hipersensibilidad son posibles pero poco frecuentes.

Usos/Indicaciones

En los pacientes hipovolémicos en los que la proteína total es menor a 3,5 g/dl y la terapia con cristaloides tiende a reducir mucho más tal nivel, el tratamiento con coloides (plasma, dextrán o hetalmidón) se debería considerar como parte de la restauración del volumen intravascular. A menudo se emplea cuando se requiere terapia coloidal y los hemoderivados no están disponibles o el tiempo es fundamental y resulta inaceptable aguardar por las pruebas de compatibilidad. Debido al costo, el hetalmidón sólo se utiliza, en general, en animales pequeños.

Farmacología/Acciones

El hetalmidón actúa como expansor del volumen plasmático al incrementar la presión oncótica dentro del espacio intravascular como lo hacen el dextrán o albúmina. La expansión máxima se produce a los pocos minutos de completar la infusión. La duración del efecto es variable, pero puede persistir durante 24 horas o más. Cuando se agrega a la sangre entera humana, causa aumento en la tasa de sedimentación eritrocitaria.

Farmacocinética

Las moléculas de menor peso molecular (menos de 50.000) son excretadas con rapidez por los riñones, mientras que las más grandes experimentan degradación enzimática lenta hasta un tamaño que pueda ser excretado. Cerca del 40% de una dosis se excreta en las primeras 24 horas después de la infusión. Después de unas 2 semanas, prácticamente, se ha excretado toda la droga.

Contraindicaciones/PrecaucionesAdvertencias

En las personas, el hetalmidón está contraindicado en casos de insuficiencia cardíaca grave, trastornos hemorrágicos graves y con insuficiencia renal oligúrica o anúrica.

Se cree que es posible el desarrollo de una hemorragia significativa, si el hetalmidón se usa en animales con compromiso de la coagulación. Por ejemplo, su uso en pacientes con la enfermedad de von Willebrand podría significar un aumento del riesgo de hemorragia.

Debido al riesgo de sobrecarga de volumen, el empleo de hetalmidón para el tratamiento de shock sin hipovolemia puede ser peligroso. Como carece de la capacidad de transportar oxígeno, el hetalmidón no es un sustituto para la sangre entera o de los glóbulos rojos.

Debido a su efecto sobre las plaquetas, el hetalmidón debe ser utilizado con cuidado en pacientes trombocitopénicos y debería administrarse con prudencia extrema en casos de cirugía del SNC. Considerando sus efectos sobre los niveles de la bilirrubina indirecta sérica, este producto debe ser empleado con cuidado en pacientes con enfermedad hepática.

Dado el riesgo de sobrecarga de volumen, el hetalmidón debe ser administrado con cautela en pacientes que tienen disfunción renal, insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar.

Efectos adversos

El hetalmidón puede afectar la función plaquetaria, y los valores hemostáticos pueden estar temporalmente prolongados. Es menos antigénico que el dextrán, pero puede inducir reacciones de sensibilidad e interferir con los análisis de antígeno-anticuerpo. Sin embargo, se considera que las reacciones anafilácticas y las coagulopatías tienen baja frecuencia de presentación.

Cuando se administra mediante infusión rápida en gatos, puede ocasionar signos de náuseas y vómitos. Si se administra durante 15-30 minutos, estas manifestaciones son eliminadas. En las dosis recomendadas, puede inducir cambios mínimos en los tiempos de coagulación y recuento plaquetario por acciones directas (precipitación del factor VIII) y dilucionales. Desde el punto de vista clínico, estos efectos por lo regular son despreciables, pero los pacientes con coagulopatías preexistentes pueden estar predispuestos al sangrado adicional.

En las personas, se han reconocido incrementos ocasionales de la bilirrubina indirecta sérica. No se notaron otros efectos sobre las pruebas de función hepática, y los aumentos remitieron después de varios días. Los niveles de la amilasa sérica pueden mostrar falsos aumentos durante varios días después de la administración de hetalmidón. Aunque sin importancia clínica, los cambios pueden impedir el uso de la amilasa sérica para el diagnóstico o la supervisión de los pacientes con pancreatitis aguda.

La sobrecarga circulatoria con el edema pulmonar resultante es posible, en particular cuando se administran grandes dosis en pacientes con disminución de la función renal. No administrar por la vía IM, porque pueden presentarse sangrado, magullamiento o hematomas.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad del hetalmidón durante la gestación no fue establecida, pero hasta el momento no se comunicaron efectos perjudiciales. En las personas, la FDA clasifica esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

No se sabe si el hetalmidón se excreta en la leche, pero es poco probable que represente una amenaza para los lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis podría provocar una sobrecarga de volumen en pacientes susceptibles. Dosificar con atención y controlar el estado hídrico.

Interacciones medicamentosas

El hetalmidón no tiene, en apariencia, interacciones medicamentosas de importancia clínica.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Para empleo como expansor del volumen plasmático en cuadros de shock:

Nota: la velocidad de administración está determinada por los requerimientos del paciente individual (volemia, indicación y respuesta); es fundamental la supervisión adecuada por el tratamiento exitoso del shock. Las siguientes dosificaciones NO representan un "dar y olvidar"; deberían ser empleadas como pautas generales para el tratamiento.

- a) En bolo para estado de shock (resucitación): 10-20 ml/kg en perros y 5-10 ml/kg en gatos (Petrollini, 2003).
- b) En bolo para estado de shock (resucitación): 10-20 ml/kg en perros y 5-10 ml/kg en gatos.
 - Como infusión: en perros: 1-2 ml/kg/hora; no exceder los 20 ml/kg/día; en gatos: 1-2 ml/kg/hora; no exceder los 10 ml/kg/día (Hopper, 2006c).
- c) Caninos: 20 ml/kg/día. Felinos: 10 ml/kg/día. La velocidad de administración depende del cuadro tratado. Para situaciones de emergencia, se puede administrar como bolo lento durante 15-30 minutos. Para mantener la presión coloidoncótica en pacientes hipoalbuminémicos, se puede administrar como infusión en 24 horas junto con cristaloides en goteo lento (Martin, 2004).
- d) Para resucitación en estados de shock, la dosis estándar es 20ml/kg. Se administra como bolo IV (más lento en gatos). Cuando se emplea para sostén coloidoncótico, se suministra durante 24 horas. La administración rápida en gatos puede inducir náuseas y vómitos. Los pacientes pueden tener prolongación de los valores hemostáticos (TP y TTPA) sin evidencia de sangrado (Barton, 2002a).

■ EQUINOS:

a) Adultos: 8-10 ml/kg/día. Los potrillos que requieren un soporte de volumen más rápido: 3-5 ml/kg en asociación con cristaloides. También se puede emplear en caballos hipooncóticos, pero bien hidratados: 0,5-1 ml/kg/hora hasta 10 ml/kg/día (Magdesian, 2004).

Controles

Excepto por la supervisión regular efectuada en los pacientes que requieren expansión del volumen, no hay medidas de control adicionales para el uso del hetalmidón; sin embargo, considerar controlar los parámetros de coagulación en particular con pacientes de alto riesgo, o cuando se usan altas dosis.

Información al cliente

En la medida que el hetalmidón sea empleado sólo en circunstancias de internación, los únicos dos factores a considerar en la comunicación con el propietario son el costo de la droga y los motivos para indicar la terapia coloidal.

Química/Sinónimos

Polímero sintético derivado de un almidón ceroso, el hetalmidón está compuesto primariamente por amilopectina. Para evitar la degradación por la amilasa sérica, se agregan grupos éter hidroxietilo a las unidades de glucosa. Tiene un peso molecular promedio de 450.000, pero varía desde 10.000 hasta 1.000.000. Se

presenta como un polvo blanco. Es muy soluble en agua e insoluble en alcohol.

La solución coloidal comercial es transparente y de color amarillo pálido a ámbar. En 500 ml de la preparación comercial que contiene hetalmidón al 6% y cloruro de sodio al 0,9%, hay 77 mEq de sodio y cloruro. Posee una osmolalidad de 310 mOsm/L y un pH de casi 5,5.

El producto en solución electrolítica lactada (*Hextend*®) contiene 143 mEq/L de sodio, 124 mEq/L de cloruro, 28 mEq/L de lactato, 5 mEq/L de calcio, 3 mEq/L de potasio, 0,9 mEq/L de magnesio y 0,99 g/L de dextrosa. Estos valores se aproximan a los encontrados en el plasma humano.

El hetalmidón también puede conocerse por los siguientes sinónimos: almidón hidroxietilo, almidones eterificados o HES; hay muchas marcas comerciales

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El hetalmidón al 6% en cloruro de sodio al 0,9% o en solución electrolítica lactada debe ser almacenado a temperaturas menores de 40 °C; se debe evitar la congelación. La exposición a temperaturas extremas puede producir la formación de un precipitado cristalino o un cambio de color a un pardo turbio marcado. Si esto sucede, no utilizar la solución.

Las siguientes drogas son compatibles para inyectar en una conexión en Y junto con el hetalmidón: cimetidina, diltiazem, enalapril. Para el *Hextend*[®]: no administrar en forma simultánea con sangre a través de la misma tubuladura, ya que existe riesgo de coagulación.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hetalmidón al 6%(6 g/100ml) en cloruro de sodio al 0,9%, en botella de infusión IV de 500 ml y en envases monodosis; $Hespan^{\otimes}$ (B.Braun Medical); 6% Hetastarch (Hospira); (Rx).

Hetalmidón (inyectable) al 6% (6g/100 ml) en solución electrolítica lactada en bolsas para infusión IV con 500 ml; *Hextend*® (Hospira); genérico; (Rx).

HIALURONATO SÓDICO

Hyalovet®, Hyvisc®, Legend®

MUCOPOLISACÁRIDO

Consideraciones al recetar

- Mucopolisacárido de alta viscosidad para uso parenteral, empleado para sinovitis.
- Contraindicaciones: ninguna descrita en el prospecto.
- ▶ Efectos adversos: las reacciones locales son posibles.
- ▶ Diferentes productos tienen distintas dosis, etc.; leer el prospecto antes del empleo.

Usos/Indicaciones

El hialuronato sódico (HS) es de utilidad en el tratamiento de la sinovitis no asociada con enfermedad articular degenerativa grave. Puede ser de beneficio en el tratamiento de la sinovitis secundaria en condiciones en las que hay pérdida cartilaginosa de espesor completo.

La elección de un producto de alto peso molecular (PM >1 x 106) vs otro de bajo peso es bastante controvertida. Un autor (Nixon, 1992) menciona que "...los productos de bajo peso molecular (que tienden a ser menos onerosos) pueden ser igualmente eficientes en la reducción de los signos de la enfermedad articular. Cuando se desean evitar las adherencias y los pannus sinoviales (como en la mayoría de las cirugías para extracción de fragmentos fracturarios en el carpo y nudo), se recomiendan los preparados de mayor peso, porque inhiben la proliferación de los fibroblastos sinoviales".

Farmacología/Acciones

El hialuronato sódico se encuentra en condiciones naturales en el tejido conectivo tanto del hombre como de los animales y, sin importar la especie, su química es idéntica. Las máximas concentraciones se presentan en el líquido sinovial, el humor vítreo y el cordón umbilical. La superficie del cartílago articular está cubierta con una delgada capa de un complejo proteína-hialuronato; el hialuronato también se presenta en el líquido sinovial y la matriz cartilaginosa. Las acciones netas en las articulaciones son: efecto de almohadilla, reducción del ingreso de proteínas y células dentro de la articulación, y efecto lubricante. El hialuronato también tiene un efecto antiinflamatorio directo en las articulaciones mediante la captación de radicales libres y la supresión de las prostaglandinas.

Farmacocinética.

Sin información específica.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En el prospecto no se citan contraindicaciones para el HS. Este producto no debe ser utilizado como sustituto de un diagnóstico adecuado; los exámenes radiográficos deben solicitarse para descartar fracturas significativas. No realizar invecciones intraarticulares a través de piel recientemente quemada o ampollada, o con exceso de caspa e irritantes sobre la misma.

Efectos adversos

Algunos pacientes pueden desarrollar reacciones locales manifestadas por calor, tumefacción y/o efusión. En la mayoría de los casos, los efectos remiten dentro de las 24-48 horas; algunos animales pueden necesitar hasta 96 horas para la resolución. Para este efecto, no se recomienda tratamiento. Cuando se emplea en combinación con otras drogas, la incidencia de los accesos, en realidad, puede ser más alta. No se comunicaron efectos adversos sistémicos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Si bien es probable que el HS no ocasione inconvenientes, no se estableció su empleo seguro en animales reproductores, y la mayoría de los fabricantes advierten sobre su utilización en ellos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los estudios sobre intoxicación aguda realizados en caballos no demostraron toxicidad sistémica asociada con sobredosis.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna.

Posologías

EQUINOS:

Debido a las diferencias en los productos disponibles en el comercio, véase cada prospecto para obtener información específica sobre la dosificación.

E CANINOS.

a) Para el tratamiento adyuvante de la sinovitis (más allá de la presencia de un cartílago articular dañado): utilizando un compuesto de alto peso molecular: 3-5 mg intraarticular con técnica estéril a intervalos semanales. No se alcanzan efectos a largo plazo (Bloomberg, 1992).

Información al cliente

■ El HS debe administrarse sólo por un veterinario, empleando una técnica aséptica.

Química/Sinónimos

El hialuronato sódico (HS) es la sal sódica del ácido hialurónico, que es un mucopolisacárido de alta viscosidad y se presenta en forma natural.

El hialuronato sódico también puede conocerse como: ácido hialurónico y natrii hyaluronas; existen muchas denominaciones comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar a temperatura ambiente o refrigerar, en función del producto utilizado (leer el prospecto); no congelar. Protegerlo de la acción de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Hialuronato sódico (PM promedio de 500.000-730.000) 20mg/ml en jeringas descartables con 2 ml; Hyalovet® (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su empleo en equinos no destinados para la producción de alimento.

Hialuronato sódico (inyectable): frasco de 2 ml para administración intraarticular; frascos de 4 ml para administración IV; Legend® (Bayer); (Rx). Aprobado para su empleo en equinos no destinados a la producción de alimentos.

Hialuronato sódico (inyectable) 11 mg/ml en jeringas con 2 ml; Hyvisc® (Boehringer Ingelheim); (Rx). Aprobado para su empleo en equinos no destinados a la producción de alimento.

Hialuronato sódico 10mg/ml (PM 3,5 x 106) en jeringas descartables con 2 ml; Hylartin® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su empleo en equinos no destinados a la producción de alimentos.

Hialuronato sódico 10 mg/ml (PM promedio >1mm Daltons) en frascos con 2 ml, 6 ml y 10 ml; Hycoat® (Neogen); (Rx). Aprobado para su empleo en equinos, caninos, felinos para procedimientos quirúrgicos.

También puede haber productos con hialuronato para suplementos orales

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

HIDRALACINA, CLORHIDRATO DE

Apresoline®

VASODILATADOR

Consideraciones al recetar

- Vasodilatador utilizado principalmente para la hipertensión o como tratamiento adyuvante en la insuficiencia cardíaca.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, enfermedad arterial coronaria, hipovolemia o hipotensión preexistente.
- ▶ Cautela: enfermedad renal grave, hemorragia intracerebral, enfermedades autoinmunes preexistentes.
- ▶ Efectos adversos: hipotensión, taquicardia refleja, retención hidrosalina (si no se administra en forma concomitante con un diurético) o malestar gastrointestinal (vómito, diarrea).
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El principal uso de la hidralacina en medicina veterinaria es como reductor de poscarga para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca congestiva en los animales pequeños, en particular cuando la insuficiencia valvular mitral es la etiología primaria. Es también útil en perros y gatos con grandes defectos septales o con grave regurgitación aórtica. También suele ser empleada en aquellos casos en los que el enalapril no es efectivo para mejorar el cuadro clínico de perros con insuficiencia mitral. Asimismo, se emplea en el tratamiento de la hipertensión sistémica, en particular combinada con otros agentes (por ej., beta-bloqueantes) para superar su tendencia a causar taquicardia refleja y retención hídrica.

Farmacología/Acciones

La hidralacina actúa sobre el músculo liso vascular, y reduce la resistencia periférica y la presión sanguínea. Se piensa que altera el metabolismo celular del calcio en los miocitos, con lo cual interfiere con los movimientos del calcio y previene el inicio y el mantenimiento del estado contráctil. La hidralacina posee más efectos sobre las arteriolas que las venas.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la hidralacina incrementa en forma significativa el volumen minuto y reduce la resistencia vascular sistémica. La frecuencia cardíaca puede aumentar un poco o no cambiar, mientras que la presión arterial, la presión venosa pulmonar y la presión atrial derecha pueden disminuir o no cambiar.

Cuando se emplea para tratar a pacientes hipertensos (sin insuficiencia cardíaca congestiva), pueden notarse aumentos de la frecuencia cardíaca, el volumen minuto y la descarga sistólica. El sistema renina-angiotensina puede ser activado con el resultante incremento en la retención hidrosalina, si no se administra con diuréticos o bloqueantes del sistema simpático.

La administración parenteral de hidralacina puede inducir estimulación respiratoria.

Farmacocinética

En perros, la hidralacina se absorbe con rapidez después de la administración oral con un comienzo de acción dentro de la hora y efecto máximo a las 3-5 horas. Existe un elevado efecto de primer paso después de la administración oral. La presencia de alimento puede aumentar la biodisponibilidad de las tabletas.

La hidralacina tiene amplia distribución en los tejidos corporales. En pacientes humanos, aproximadamente el 85% de la droga en sangre está unida a proteínas plasmáticas. Atraviesa la placenta, y pequeñas cantidades se excretan en la leche.

La hidralacina experimenta metabolismo hepático extenso y cerca del 15% se excreta sin modificar en la orina. La vida media en las personas es, por lo regular, de 2-4 horas, pero puede llegar hasta las 8 horas.

Es poca la información sobre los parámetros farmacocinéticos de esta droga en las especies veterinarias, pero se estima que su duración de acción en los perros luego de la administración oral es de 11-13 horas. Los efectos vasodilatadores ocurren dentro de la hora y el efecto máximo se produce a las 3 horas. La presencia de alimento disminuye la biodisponibilidad oral en los perros en un 63%, aproximadamente. A la dosis más baja, hay un efecto de primer paso relativamente alto, pero éste es un proceso aparentemente saturable ya que la biodisponibilidad aumenta con la dosis. La N-acetilación es la principal vía enzimática para el metabolismo de la hidralacina y está en gran parte ausente en los perros, lo que conduce a tener en consideración el aumento de riesgo de toxicidad.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La hidralacina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la misma y en aquellos con enfermedad arterial coronaria. Está contraindicada en personas con enfermedad valvular mitral reumática, pero ha sido recomendada en animales pequeños con insuficiencia mitral. No se recomienda en pacientes hipovolémicos o con hipotensión preexistente.

La hidralacina debe utilizarse con prudencia en pacientes con enfermedad renal grave o hemorragia intracerebral. En las personas, se ha documentado un síndrome parecido al lupus eritematoso sistémico (LES) después del uso de la hidralacina. Si bien este síndrome no fue verificado en pacientes veterinarios, la droga debería ser utilizada con cautela en aquellos con enfermedades autoinmunes preexistentes.

Efectos adversos

Los efectos adversos más prevalentes observados en los pequeños animales incluyen: hipotensión, taquicardia refleja, retención hidrosalina (si no se administra en forma concurrente con un diurético) y malestar gastrointestinal (vómito, diarrea). En un primer momento, se observan debilidad y letargo pero, en la mayoría de los casos, se resuelven en 3-4 días. Otros efectos adversos documentados que podrían presentarse en las personas incluyen: síndrome del tipo lupus eritematoso sistémico, lagrimeo, conjuntivitis, neuritis periférica, discrasias sanguíneas, retención urinaria, constipación y reacciones de hipersensibilidad.

Las taquicardias pueden tratarse con la administración concomitante de digitálicos o un beta-bloqueante. (Advertencia: los beta-bloqueantes pueden reducir el rendimiento cardíaco).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó esta droga como de clase B. (Segura para empleo, si es en forma prudente. Los estudios en animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros o gatos, o son seguras si no son administradas durante la preñez avanzada.)

La hidralacina se excreta en la leche. Tener cautela, pero según la Academia Americana de Pediatría, la hidralacina es compatible con la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis se pueden caracterizar por hipotensión marcada, taquicardia u otras arritmias, rubor cutáneo e isquemia miocárdica. El soporte cardiovascular es la modalidad terapéutica principal. Evacuar el contenido gástrico y administrar carbón activado, empleando las medidas convencionales, si la ingestión fue reciente y hay estabilidad del estado cardiovascular. Tratar el shock con expansores de volumen sin utilizar agentes vasopresores, en lo posible. Si se requiere un agente vasopresor para mantener la presión arterial, se recomienda utilizar una droga apenas arritmogénica (por ej., fenilefrina o metoxamina). Los digitálicos pueden ser necesarios. Vigilar de cerca la presión sanguínea y la función renal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben hidralacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA. Pueden causar efectos hipotensores aditivos; suelen ser usados en busca de ventaja terapéutica.
- BETA-BLOQUEANTES. Pueden causar efectos hipotensivos aditivos; suelen ser usados en busca de ventaja terapéutica.
- DIAZÓXIDO. Podría causar una profunda hipotensión.
- DIURÉTICOS. Pueden causar efectos hipotensivos aditivos; suelen ser usados en busca de ventaja terapéutica.
- FUROSEMIDA. La hidralacina puede aumentar los efectos renales de la furosemida.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA. Pueden causar efectos hipotensivos aditivos.
- SIMPATICOMIMÉTICOS (por ej., epinefrina). La hidralacina puede causar un efecto vasopresor y taquicardia aditiva.

Posologías

Debido a la retención hidrosalina asociada con esta droga, se le debería administrar junto con un diurético. Muchos profesionales también recomiendan incorporar un agente venodilatador (por ej., ungüento de nitroglicerina) para reducir la precarga.

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante en la insuficiencia cardíaca:

a) La dosis efectiva es 0,5-3 mg/kg, oral, cada 12 horas. Comenzar con una dosis baja y ajustar según sea necesario. En perros que no reciben inhibidores de la ECA: hacer la evaluación basal (color de membranas mucosas, tiempo de llenado capilar, intensidad de soplo, tamaño cardíaco en radiografías, gravedad del edema pulmonar). La dosis inicial es 1mg/kg, oral, cada 12 horas. Repetir la evaluación clínica a las 12-48 horas. Si no se identifica respuesta, aumentar la dosis a 2 mg/kg cada 12 horas. Repetir las evaluaciones clínicas e incrementar hasta 3 mg/kg, oral, cada 12 horas, si no responde. El ajuste de la dosis puede llevarse a cabo con la medición de la presión sanguínea o sin ella. Cuando no puede medirse, el ajuste de la dosis se hace con mayor lentitud, y se controlan los signos clínicos y radiográficos. Si se puede medir la

tensión arterial, la titulación de la dosis puede llevarse a cabo con mayor rapidez: medir la presión sanguínea basal. Administrar 1 mg/kg, oral. Repetir la medición en 1-2 horas y si disminuyó en al menos 15 mm Hg, administrar la droga cada 12 horas. Si la respuesta es inadecuada, aumentar la dosis en 1 mg/kg y repetir la medición de la presión en 1-2 horas. Esto se puede reiterar hasta una dosis acumulativa de 3 mg/kg, administrada en el transcurso de 12 horas. La dosis acumulativa resultante se transforma en la dosificación cada 12 horas.

Para perros con insuficiencia cardíaca congestiva fulminante debida a regurgitación mitral grave, y que no reciben inhibidores de la ECA: 2 mg/kg junto con furosemida IV. Puede ocasionar hipotensión; sin embargo, el riesgo de no tratar con efectividad el edema pulmonar fulminante supera los riesgos del tratamiento.

Perros que reciben inhibidores de la ECA: administrar la hidralacina con cuidado, ya que puede ocurrir una grave hipotensión si la dosis no se ajusta en forma adecuada. Comenzar con una dosis de 0,5 mg/kg, controlando la presión sanguínea y aumentando en incrementos de 0,5 mg/kg hasta identificar una respuesta, hasta un máximo de 3 mg/kg. Considerar la derivación del paciente (Kittleson, 2000; Kittleson, 2007).

b) Cuando hay intolerancia a los inhibidores de la ECA o no están disponibles: hidralacina 0,5-2 mg/kg, oral, cada 12 horas con ungüento de nitroglicerina (1,2 a 3,7 cm cutáneos cada 8-12 horas) o dinitrato de isosorbida (0,5-2 mg/kg, oral, cada 8 horas) (Ware y Keene, 2000).

Para el tratamiento de la hipertensión sistémica:

- a) 0,5-2 mg/kg, oral, 2-3 veces por día (Morgan, 1988).
- b) 0,5-2 mg/kg, oral, cada 12 horas (Stepian, 2006a).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante en la insuficiencia cardíaca:

 a) Véase (a) en "tratamiento adyuvante para la insuficiencia cardíaca canina", pero comenzar con 2,5 mg totales y, si es necesario, incrementar hasta 10 mg (Kittleson, 1985b).

Para el tratamiento de la hipertensión sistémica:

- a) 2,5 mg, oral, 2 veces por día (Morgan, 1988).
- b) 2,5 mg, totales, oral, cada 12-24 horas (Stepian, 2006a).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca (reductor de poscarga):

 a) 0,5 mg/kg IV; para el tratamiento a largo plazo utilizar 0,5-1,5 mg/kg, oral, cada 12 horas (Mogg, 1999).

Controles

- Radiografías torácicas basales.
- Color de membranas mucosas.
- Electrólitos séricos.
- Si es posible, presión arterial y PO₂ venosa.
- Como las discrasias sanguíneas son posibles, solicitar en ocasiones el hemograma completo.

Información al cliente

- El cumplimiento de las instrucciones es necesario para maximizar los beneficios de esta droga.
- Notificar al veterinario si la condición del animal se deteriora o si experimenta letargo, debilidad o depresión (signos de hipotensión).

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de hidralacina, un agente vasodilatador/antihipertensivo derivado ftalacina, se presenta como un polvo cristalino blanco a blanquecino, inodoro, con un punto de fusión entre 270 y 280 °C y un p $\rm K_a$ de 7,3. Un gramo es soluble en, aproximadamente, 25 ml de agua o 500 ml de alcohol. La forma inyectable disponible en el comercio tiene un pH de 3,4-4.

La hidralacina también puede ser conocida como: apressinum, hidralazini, hidrallacina, idralacina, Alphapress®, Apresolin®, Apresolina®, Bionobal®, Cesoline®, Hidral®, Hydrapres®, Hyperex®, Hyperphen®, Ipolina®, Nepresol®, Novo-Hylazin®, Nu-Hydral®, Rolazine®, Slow-Apresoline® y Supres®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben ser conservadas en recipientes herméticos resistentes a la acción de la luz y a temperatura ambiente. El producto inyectable debe guardarse a temperatura ambiente; evitar la refrigeración o la congelación.

Cuando se mezcla con la mayoría de las soluciones de infusión puede ocurrir un cambio de color, que no necesariamente indica pérdida de la potencia (si ocurre en un lapso de 8-12 horas).

La hidralacina es **compatible** con las siguientes soluciones/drogas: combinaciones dextrosa-Ringer, combinaciones dextrosa-salina, solución de Ringer inyectable, solución lactada de Ringer, solución de cloruro de sodio y clorhidrato de dobutamina.

La hidralacina es incompatible cuando se mezcla con dextrosa o fructosa al 10%, y cuando se mezcla con los siguientes medicamentos: aminofilina, ampicilina sódica, clorotiacida sódica, edetato de calcio disódico, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de mefentermina, metohexital sódico, fenobarbital sódico y clorhidrato de verapamilo. La compatibilidad depende de factores como el pH, concentración, temperatura y diluyentes utilizados, y se sugiere consultar referencias especializadas para información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 3. Véase el apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hidralacina, clorhidrato de: tabletas con 10 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg; *Apresoline*® (Novartis); genérico; (Rx).

Hidralacina (inyectable): 20 mg/ml en frascos con 1 ml; *Hydralazine*® (Solopak); genérico; (Rx).

HIDROCLOROTIACIDA

HydroDIURIL®

DIURÉTICO DERIVADO DE LAS TIACIDAS

Consideraciones al recetar

- Diurético del tipo tiacida, utilizado para la diabetes insípida nefrogénica, hipertensión, urolitos de oxalato de calcio, hipoglucemia, y como diurético para la insuficiencia cardíaca.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad; gestación (contraindicación relativa).
- ▶ Cautela extrema/evitar: enfermedad renal grave, presencia de anormalidades en el equilibrio hidroelectrolítico, deterioro de la función hepática, hiperuricemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus.
- Efectos adversos: hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica, otros disturbios electrolíticos, hiperuricemia, efectos gastrointestinales.
- Pueden ser posibles las interacciones medicamentosas de laboratorio.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la furosemida ha sustituido en gran medida el uso de las tiacidas como diurético general (tratamiento del edema). Las tiacidas todavía se emplean para el tratamiento de la hipertensión sistémica, diabetes insípida nefrogénica, y para prevenir la recurrencia de urolitiasis de oxalato de calcio en caninos.

Farmacología/Acciones

Los diuréticos derivados de las tiacidas actúan interfiriendo con el transporte de los iones sodio a través del epitelio tubular, posiblemente al modificar el metabolismo en las células tubulares. El principal sitio de acción es el segmento diluyente del nefrón.

El resultado es la mayor excreción de sodio, cloruro y agua. Las tiacidas también aumentan la excreción de potasio, magnesio, fosfato, yoduro y bromuro, y reducen el volumen de filtración glomerular (VFG). Los niveles plasmáticos de renina y aldosterona se incrementan, lo que contribuye con los efectos hipopotasémicos de las tiacidas. La excreción de bicarbonato aumenta, pero los efectos sobre el pH urinario suelen ser mínimos. Las tiacidas tienen, en un comienzo, un efecto hipercalciúrico; sin embargo, con la terapia continuada, la excreción del calcio disminuye en forma significativa. La excreción de ácido úrico también disminuye con las tiacidas. Las tiacidas pueden causar o exacerbar la hiperglucemia en pacientes diabéticos o inducir diabetes mellitus en pacientes prediabéticos.

Los efectos antihipertensivos de las tiacidas son bien conocidos, y estos agentes son de amplia utilización en medicina humana para el tratamiento de la hipertensión esencial. El mecanismo exacto de este efecto no ha sido establecido.

Las tiacidas, paradójicamente, reducen la producción urinaria en pacientes con diabetes insípida. Se emplean como terapia adyuvante en pacientes con diabetes insípida neurogénica y representan la única farmacoterapia para la diabetes insípida nefrogénica.

Farmacocinética.

La farmacocinética de las tiacidas, en apariencia, no ha sido estudiada en los animales domésticos. En las personas, la hidroclorotiacida se absorbe en un 65-75% después de la administración oral. El comienzo de la actividad diurética se verifica en 2 horas y es máxima a las 4-6 horas. La vida media sérica es de, aproximadamente, 5,6-14,8 horas y la duración de actividad varía de 6 a 12 horas. La droga parecería no ser metabolizada y se excreta sin modificar en la orina. Similar a todas las tiacidas, los efectos antihipertensivos de la hidroclorotiacida pueden demorarse varios días.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las tiacidas están contraindicadas en pacientes hipersensibles a cualquiera de las mismas o a las sulfonamidas, y en pacientes anúricos. Asimismo, su empleo es inapropiado en la mujer embarazada sana en otros aspectos y que tiene sólo edema leve.

Las tiacidas deben utilizarse (si es que se utilizan) con extrema cautela en pacientes con enfermedad renal grave o anormalidades preexistentes en el equilibrio hidroelectrolítico, disfunción hepática (pueden desencadenar coma hepático), hiperuricemia, lupus eritematoso sistémico o diabetes mellitus. Los pacientes con afecciones que pueden conducir a las anormalidades electrolíticas o del balance hídrico (por ej., vómito, diarrea, etc.) deben ser supervisados de cerca.

Efectos adversos

La hipopotasemia es uno de los efectos adversos observados con mayor frecuencia ante la administración de tiacidas; sin embargo, rara vez ocasiona síntomas o progresa. No obstante, se recomienda la medición de la potasemia con el tratamiento a largo plazo.

Es factible el desarrollo de una alcalosis hipoclorémica (con hipopotasemia), en especial si hay otras causas de depleción del potasio y cloruro (por ej., vómito, diarrea, nefropatías caliuréticas, etc.) o el paciente tiene una enfermedad hepática cirrótica. También pueden producirse hiponatremia e hipomagnesemia dilucionales. Los efectos del tipo hiperparatiroideo (hipercalcemia e hipofosfatemia) fueron comunicados en personas, pero sin producir secuelas como nefrolitiasis, resorción ósea o ulceración péptica.

La hiperuricemia puede ocurrir, pero suele ser asintomática. Otros posibles efectos adversos incluyen reacciones gastrointestinales (vómito, diarrea, etc.), de hipersensibilidad/dermatológicas o genitourinarias (poliuria), toxicidad hematológica, hiperglucemia, hiperlipidemias e hipotensión ortostática.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó esta droga como de clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estas medicaciones deben ser empleadas con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente su amenaza.)

Las tiacidas pueden aparecer en la leche, y se describieron casos en neonatos humanos que experimentaron trombocitopenia cuando sus madres recibieron estos agentes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda puede inducir problemas en el balance hidroelectrolítico, efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (letargo a coma y convulsiones) y efectos gastrointestinales (hipermotilidad, disturbios). También se registró un incremento transitorio del NUS.

El tratamiento consiste en la evacuación intestinal después de la ingesta oral reciente, utilizando los protocolos convencionales. Evitar la administración concomitante de catárticos, porque pueden exacerbar los desequilibrios hidroelectrolíticos presentes. Supervisar y hacer tratamiento de sostén para las anormalidades del balance hidroelectrolítico. Asimismo, supervisar el estado respiratorio, neurológico central y cardiovascular, e implementar terapia de sostén y sintomática, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben hidroclorotiacida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. El uso junto con las tiacidas puede conducir a un aumento del riesgo de hipopotasemia grave.
- CORTICOSTEROIDES, CORTICOTROPINA. El uso junto con las tiacidas puede conducir a un mayor riesgo de hipopotasemia
- DIAZÓXIDO. Aumento del riesgo de hiperglucemia, hiperuricemia e hipotensión.
- DIGOXINA. La hipopotasemia, la hipomagnesemia y/o la hipercalcemia inducidas por las tiacidas pueden aumentar la posibilidad de toxicidad digitálica.
- INSULINA. Las tiacidas pueden aumentar los requerimientos de insulina.
- LITIO. Las tiacidas pueden aumentar la concentración sérica de litio.
- METENAMINA. Las tiacidas pueden alcalinizar la orina y reducir la efectividad de la metenamina.
- AINE. Las tiacidas pueden aumentar el riesgo de toxicidad renal, y los AINE pueden reducir las acciones diuréticas de las tiacidas.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES. Se puede aumentar o prolongar el efecto de la tubocurarina u otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.
- PROBENECIDA. Bloquea la retención de ácido úrico inducida por las tiacidas (usado como ventaja terapéutica).
- QUINIDINA. La vida media puede prolongarse por las tiacidas (las tiacidas pueden alcalinizar la orina).
- VITAMINA D O SALES DE CALCIO. La hipercalcemia puede exacerbarse si las tiacidas se administran en forma concurrente.

Consideraciones de laboratorio

- AMILASA. Las tiacidas pueden aumentar los valores séricos de amilasa en pacientes asintomáticos y en aquellos que están en los estadios de desarrollo de pancreatitis aguda (en personas).
- CORTISOL. Las tiacidas pueden disminuir la excreción renal de cortisol.
- ESTRÓGENOS URINARIOS. La hidroclorotiacida puede provocar una falsa disminución del estrógeno urinario total cuando se usa una determinación espectofotométrica.
- HISTAMINA. Las tiacidas pueden causar falsos negativos cuando se evalúan en busca de un feocromocitoma.

- PRUEBAS DE FUNCIÓN PARATIROIDEA. Las tiacidas pueden aumentar el nivel sérico de calcio; se recomienda suspender la administración de tiacidas previo a la realización de las pruebas.
- PRUEBA DE LA FENOLSULFOFTALEÍNA. Las tiacidas pueden competir para la secreción a través de los túbulos renales proximales.
- PRUEBA DE LA FENTOLAMINA. Las tiacidas pueden dar resultados falsos negativos.
- YODURO UNIDO A PROTEÍNA. Las tiacidas pueden disminuir este valor.
- PRUEBA DE CAPTACIÓN DE RESINA-TRIYODOTIRONINA. Las tiacidas pueden reducir ligeramente la captación.
- TIRAMINA. Las tiacidas pueden causar resultados falsos negativos.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica:

- a) 0,5-1 mg/kg, oral, 2 veces por día (Morgan, 1988).
- b) 2,5-5 mg/kg, oral, 2 veces por día (Nichols, 1989).

Para el tratamiento de la hipertensión sistémica:

a) 1 mg/kg, oral, cada 12-24 horas; puede combinarse con espironolactona (1-2 mg/kg, oral, cada 12 horas) para reducir la pérdida de potasio (Brown y Henik, 2000).

Para el tratamiento de la urolitiasis de oxalato de calcio recurrente con hipercalciuria renal:

- a) 2 mg/kg cada 12 horas, oral. Nota: no utilizar en pacientes con hipercalciuria absortiva (intestinal), porque puede inducir hipercalcemia (Polzin y Osborne, 1985).
- b) 2,2 mg/kg, oral, cada 12 horas; repetir el análisis de orina cada 2-4 semanas y supervisar los electrólitos séricos después de varias semanas de la dosis inicial y dentro de las 2 semanas del ajuste posológico (Lulich, Osborne y col., 2000).
- c) 2-4 mg/kg oral cada 12 horas (Bartges, 2006b).

Como diurético:

- a) Para la insuficiencia cardíaca, en combinación con furosemida en pacientes que se vuelven resistentes a la furosemida sola: 2-4 mg/kg, oral, cada 12 horas (Kittleson, 2000; Kittleson, 2006a).
- b) Para la ascitis secundaria a insuficiencia cardíaca derecha: además de la furosemida (4-6 mg/kg, oral, cada 8 horas), espironolactona (1-2 mg/kg, oral, cada 12 horas), inhibidores de la ECA, restricción de sodio en la dieta, etc., considerar el uso de hidroclorotiacida a 2 mg/kg, en un primer momento, en un esquema de días alternos; controlar los electrólitos y la función renal. (Connolly, 2006).

Para el tratamiento de la hipoglucemia (con diazóxido):

a) 2-4 mg/kg, oral, 2 veces por día (Morgan, 1988).

FELINOS:

Para el tratamiento de la hipertensión sistémica:

- a) 1 mg/kg oral cada 12-24 horas; puede combinarse con espironolactona (1-2 mg/kg, oral, cada 12 horas) para reducir la depleción de potasio (Brown y Henik, 2000).
- b) 2-4 mg/kg cada 12 horas, oral. No es efectiva como agente único en gatos, y puede estar contraindicada (por ej., falla renal crónica). Posiblemente, de utilidad en el desprendimiento retiniano agudo (Sparkes, 2003b).

Como diurético para la insuficiencia cardíaca:

 a) En combinación con furosemida en pacientes que se vuelven refractarios a la furosemida sola: 1-2 mg/kg, oral, cada 12 horas (Kittleson, 2000; Kittleson, 2006a).

Información al cliente

■ Los propietarios deben contactar al veterinario, si se presentan signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico. Las manifestaciones como sed excesiva, letargo, languidez, inquietud, oliguria, malestar gastrointestinal o taquicardia pueden indicar un problema en el balance electrolítico o hídrico.

Química/Sinónimos

La hidroclorotiacida se presenta como un polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro y de sabor algo amargo con pKa de 7,9 y 9,2. Es muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol.

La hidroclorotiacida también puede conocerse como: hidroclorotiazida e hidroclorotiazidum; existen mcuhas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas y las tabletas deben almacenarse a temperatura ambiente en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno. Un producto en bolo oral que contiene triclormetiacida y dexametasona (*Naquasone*®; Schering-Plough) está disponible para tratar el edema mamario en el ganado lechero.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hidroclorotiaciada: tabletas con 25 mg, 50 mg y 100 mg; HydroDIURIL® (Merck); Hydro-Par® (Parmed); Ezide® (Econo Med); genérico; (Rx).

Hidroclorotiacida: cápsulas con 12,5 mg; Microzide® Capsules (Watson); genérico; (Rx).

También se encuentran disponibles combinaciones de dosis fijas de hidroclorotiacida con: hidralacina, amilorida, propranolol, triamtereno, captoprilo, reserpina, enalapril, guanetidina, metoprolol, espironolactona, timolol, metildopa o labetolol.

HIDROCODONA, BITARTRATO DE

Tussigon®, Hycodan®

OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- Agonista opioide empleado, principalmente, como antitusivo en caninos.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a los analgésicos narcóticos, pacientes que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO, ¿selegilina?), diarrea de origen tóxico.
- ▶ Cautela: pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), trauma craneano o incremento de la presión intracraneana, condiciones abdominales agudas, gerontes o pacientes muy debilitados.
- ▶ Prudencia extrema en pacientes que experimentan enfermedades respiratorias cuando incrementan las secreciones o se nebulizan líquidos en el árbol respiratorio.
- ▶ Efectos adversos: sedación, constipación (con terapia crónica), vómito u otros disturbios gastrointestinales.
- Puede enmascarar los síntomas (tos) de enfermedad respiratoria.
- ▶ El producto combinado es una sustancia controlada Clase III.

Usos/Indicaciones

Empleada principalmente en medicina canina como antitusivo para la tos secundaria a condiciones como colapso traqueal, bronquitis o complejo respiratorio superior canino ("tos de las perreras", traqueobronquitis infecciosa canina). Su utilización, en general, se reserva para la tos improductiva, seca y áspera. La hidrocodona puede ser de utilidad en el tratamiento de problemas del comportamiento relacionados con opioides en animales pequeños (granuloma acral, estereotipias) al suministrar una fuente de opioides exógenos, lo cual disminuye la necesidad de una conducta autoestimulante.

Farmacología/Acciones

Si bien la hidrocodona exhibe las características de otros agonistas opioides, tiende a tener un efecto antitusivo algo superior al de la codeína (sobre una base ponderal).

El mecanismo de este efecto sería el resultado de la supresión directa del reflejo tusivo sobre el centro bulbar de la tos. La hidrocodona también tiende a tener un efecto desecante sobre la mucosa respiratoria y puede aumentar la viscosidad de las secreciones respiratorias. El agregado de bromuro de homatropina (en *Hycodan*® y otros) puede acrecentar este efecto. La hidrocodona también puede ser más sedante que la codeína, pero no más constipante.

Farmacocinética

En las personas, la hidrocodona se absorbe bien después de la administración oral y tiene una vida media sérica de casi 3,8 horas. El efecto antitusivo suele durar unas 4-6 horas en pacientes adultos.

En apariencia, no hay información farmacocinética publicada en perros. La acción antitusiva, por lo regular, persiste durante 6-12 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La hidrocodona está contraindicada en casos en los que el paciente es hipersensible a los analgésicos narcóticos y en aquellos con diarrea causada por la ingestión de tóxicos (hasta que la toxina sea eliminada del tracto gastrointestinal). Todos los opioides deben ser empleados con cautela en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), gerontes o en pacientes muy debilitados.

La hidrocodona debe ser utilizada con prudencia en pacientes con trauma craneano o incremento de la presión intracraneana, y en aquellos con cuadros abdominales agudos, porque puede dificultar el diagnóstico o el curso clínico de tales condiciones. Debe ser empleada con prudencia extrema en pacientes con patologías respiratorias cuando las secreciones incrementan o los líquidos son nebulizados en las vías respiratorias.

Efectos adversos

Los efectos colaterales que pueden encontrarse con la administración en perros comprenden: sedación, constipación (con tratamiento a largo plazo), vómito y otros disturbios gastrointestinales.

La hidrocodona puede enmascarar los síntomas (tos) de enfermedad respiratoria y no debería sustituir las medidas específicas apropiadas para la etiología subyacente de la tos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Se desconoce si la hidrocodona ingresa en la leche; emplear con cautela.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La preocupación inicial con una sobredosis significativa de *Hycodan*[®] (o equivalente) sería la depresión nerviosa central, cardiovascular y respiratoria secundaria a los efectos de los opioides.

Hubo 21 exposiciones informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2001-2006. De estos casos, 18 fueron perros y 3 gatos. Ninguno de estos animales evidenció signos clínicos.

Si la ingestión fue reciente, se indica el vaciamiento intestinal con los protocolos convencionales y el tratamiento con naloxona, si es necesario. El ingrediente homatropina puede aumentar los efectos anticolinérgicos, los cuales complicarían el cuadro clínico, pero su toxicidad es relativamente reducida y puede no requerir tratamiento alguno. Para información adicional sobre el manejo de las sobredosis de opioides o anticolinérgicos, consúltense las monografías sobre Meperidina y Atropina, respectivamente.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben hidrocodona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ACEPROMACINA. La acepromacina y la hidrocodona pueden causar hipotensión aditiva en perros con colapso de tráquea.

- ANTICOLINÉRGICOS. Pueden causar efectos anticolinérgicos aditivos.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS E INHIBIDORES DE LA MONOA-MINOOXIDASA. Su uso con hidrocodona puede potenciar los efectos adversos asociados con los antidepresivos.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Otros depresores del SNC (como, por ej., anestésicos, antihistamínicos, fenotiacínicos, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc.) pueden causar aumento de la depresión del SNC o respiratoria cuando se los usa junto con la hidrocodona.

Posologías

■ CANINOS:

- a) 0,22 mg/kg, oral, cada 6-12 horas; el objetivo es suprimir la tos sin provocar sedación excesiva (Johnson, 2000).
- b) Para el colapso traqueal: 0,25 mg/kg, oral, 2 a 4 veces por día (Prueter, 1988b).
- c) Para la tos: 1/4 a 1 tableta (5 mg), 1 a 4 veces por día en perros de tamaño pequeño a mediano. Para granulomas por lamido: 5-10 mg (1-2 tabletas)/20 kg de peso, oral, 3 veces por día (Trepanier, 1999).
- d) Para el tratamiento adyuvante de estereotipias relacionadas con los opioides, granuloma acral: 0,22-0,25 mg/kg cada 8-12 horas, oral. Suministra opioides exógenos para reducir la necesidad de autoestimulación (Siebert, 2003c).

FELINOS:

 a) Para el tratamiento adyuvante de estereotipias relacionadas con los opioides: 1,25-5 mg/gato cada 12 horas, oral. Suministra opioides exógenos para reducir la necesidad de autoestimulación (Siebert, 2003c).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Química/Sinónimos

El bitartrato de hidrocodona , un agonista opioide derivado fenantreno, se presenta como polvo cristalino o cristales blancos finos; 1 g es soluble en casi 16 ml de agua; es poco soluble en alcohol.

El bitartrato de hidrocodona también puede conocerse como: tartrato de hidrocodona, dihidrocodeinona tartrato ácido, hidrocodona tartrato ácido, hidrocodoni bitartras, hidrocona bitartrato, Biocodone®, Dicodid®, Hydrokon® y Robidone®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos deben ser protegidos de la acción directa de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 1. Véase el apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hidrocodona bitartrato 5 mg, homatropina MBr 1,5 mg tabletas; *Tussigon*® (Daniels); *Hycodan*® (Endo) (Rx; C-III).

Hidrocodona, bitartrato de (en jarabe): 5 mg, homatropina MBr 1,5 mg (cada 5 ml), en 473 ml y 3,8 L; *Hycodan® Syrup* (Endo); *Hydromet® Syrup* (Alpharma); *Hydromide® Syrup* (Major); *Hydropane® Syrup* (Watson); (Rx, C-III).

Los productos antes listados son los más utilizados en medicina de animales pequeños. Otros líquidos orales y tabletas con hidroco-

dona están disponibles en combinación con descongestivos (seudoefedrina, fenilefrina o fenilpropanolamina), antihistamínicos (clorfeniramina), analgésicos (acetaminofeno, ibuprofeno o aspirina) o expectorantes (guaifenesina). En los EE. UU. no hay productos disponibles en el comercio sólo con hidrocodona. Todos los productos disponibles en el comercio que contienen hidrocodona son sustancias controladas de Clase-III.

HIDROCORTISONA, HIDROCORTISONA, SUCCINATO SÓDICO DE

Cortef®, Solu-Cortef®

GLUCOCORTICOIDES

Consideraciones al recetar

- Glucocorticoide "punto de referencia", oral, tópico e inyectable (dependiendo de la sal).
- Posee actividad mineralocorticoide y glucocorticoide.
- Si se emplea con objetivos terapéuticos, la meta es utilizar la menor cantidad posible, el menor tiempo posible.
- Los efectos adversos primarios son de naturaleza "cushingoidea" con el empleo sostenido.
- Muchas interacciones medicamentosas y de laboratorio son posibles.

Usos/Indicaciones

Debido a su rápido efecto y a la actividad mineralocorticoide relativamente alta, el succinato sódico de hidrocortisona (Solu-Cortef®) es el utilizado con mayor frecuencia cuando se desea un rápido efecto gluco/mineralocorticoide (por ej., ante insuficiencia adrenal aguda). Los corticosteroides no parecen ser beneficiosos para el tratamiento del shock hipovolémico, pero es probable que una baja dosis de glucocorticoide reduzca la mortalidad asociada con shock séptico.

Los glucocorticoides se han empleado en el intento de tratar prácticamente cada mal que afecta al hombre o los animales; sin embargo, hay tres amplios tipos de uso y rangos de dosis para estos agentes: 1) remplazo de actividad glucocorticoide en pacientes con insuficiencia adrenal; 2) como agente antiinflamatorio; y 3) como agente inmunosupresor. Entre algunos de los usos de los glucocorticoides se encuentran: endocrinopatías (insuficiencia adrenal), enfermedades reumáticas (artritis), enfermedades del colágeno (lupus eritematoso sistémico), estados alérgicos, enfermedad respiratoria (asma), procesos dermatológicos (pénfigo, dermatosis alérgicas), hematológicos (trombocitopenias, anemias hemolíticas autoinmunes), neoplasias, procesos neurológicos (incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo), gastrointestinales (exacerbaciones de colitis ulcerativa) y renales (síndrome nefrótico). Algunos glucocorticoides son de empleo tópico en el ojo y la piel para diversas condiciones, o son inyectados en articulaciones o lesiones. Este listado, por cierto, es incompleto.

Farmacología/Acciones

Los glucocorticoides tienen efectos sobre casi cada tipo celular y sistema/aparato en los mamíferos. A continuación, se brinda un panorama sobre los efectos de estos agentes:

Sistema cardiovascular. Los glucocorticoides pueden reducir la permeabilidad capilar y potenciar la vasoconstricción. Un efecto inotrópico positivo relativamente despreciable puede suceder después de administrar corticosteroides. La hipertensión arterial puede deberse a las propiedades vasoconstrictoras de las droga y al posible aumento de la volemia.

Células. Los glucocorticoides inhiben la proliferación de los fibroblastos, la respuesta de macrófagos al factor inhibidor de la migración, la sensibilización de linfocitos y la respuesta celular a mediadores de la inflamación. Los corticosteroides estabilizan las membranas lisosomales.

Sistema nervioso central/autónomo. Los glucocorticoides pueden disminuir el umbral a las convulsiones, modificar el temperamento y el comportamiento, reducir la respuesta a los pirógenos, estimular el apetito y mantener el ritmo alfa. Los corticosteroides son necesarios para la sensibilidad normal de los receptores adrenérgicos.

Sistema endocrino. Cuando los animales no están estresados, los glucocorticoides suprimirán la liberación de ACTH desde la pituitaria anterior, reduciendo o previniendo la liberación de los corticosteroides endógenos. Los factores estresantes (por ej., enfermedad renal, enfermedad hepática, diabetes mellitus), en ocasiones, pueden anular los aspectos supresores de los esteroides exógenos. Cuando los glucocorticoides se administran en dosis farmacológicas, pueden provocar una disminución de la liberación de la hormona tiroestimulante (TSH), foliculoestimulante (FSH), prolactina y luteinizante (LH). La conversión de la tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) puede ser reducida por los glucocorticoides y aumentar los niveles plasmáticos de la hormona paratiroidea (PTH). Los glucocorticoides pueden inhibir la función de los osteoblastos. La actividad vasopresina (HAD) declina en los túbulos renales lo que puede redundar en diuresis. Los glucocorticoides inhiben la fijación de la insulina a sus receptores y reducen los efectos posreceptores de la insulina.

Sistema hematopoyético. Los glucocorticoides pueden incrementar las cantidades de plaquetas, neutrófilos y glóbulos rojos circulantes, pero se inhibe la agregación plaquetaria. Pueden notarse cantidades reducidas de linfocitos (periféricos), monocitos y eosinófilos, porque los glucocorticoides pueden secuestrar tales céiulas en los pulmones y bazo, y deprimir su liberación desde la médula ósea. Disminuye la remoción de los eritrocitos seniles. Los glucocorticoides pueden causar involución del tejido linfoideo.

Tracto gastrointestinal y sistema hepatobiliar. Los glucocorticoides incrementan la secreción del ácido gástrico, pepsina y tripsina. Alteran la estructura de la mucina y disminuyen la proliferación de células mucosas. La absorción de las sales de hierro y calcio disminuye, mientras que aumenta la de grasa. Los cambios hepáticos pueden incluir aumento de los depósitos de grasa y glucógeno dentro de los hepatocitos y elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Los niveles de la fosfatasa alcalina sérica pueden exhibir incrementos significativos. Los glucocorticoides pueden ocasionar mínima elevación en el tiempo de retención de la bromosulfoftaleína.

Sistema inmune (véanse también Células y Sistema hematopoyético). Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles circulantes
de linfocitos T; inhibir las linfocinas; inhibir la migración de neutrófilos, macrófagos y monocitos; reducir la producción del interferón; inhibir la fagocitosis, quimiotaxis y procesamiento de antígenos; y disminuir la destrucción intracelular. La inmunidad
adquirida específica se ve menos afectada que las respuestas inmunes inespecíficas. Los glucocorticoides también pueden antagonizar la cascada del complemento y enmascarar los signos clínicos
de infección. Las células cebadas están reducidas en cantidad, y se

suprime la síntesis de histamina. Muchos de estos efectos sólo se presentan en dosis altas o muy elevadas, y existen diferencias de especies en las respuestas.

Efectos metabólicos. Los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis. La lipogénesis se incrementa en ciertas regiones del cuerpo (por ej., abdomen), y el tejido adiposo puede ser redistribuido alejado de las extremidades al tronco. Los ácidos grasos se movilizan desde los tejidos y su oxidación está aumentada. Los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y glicerol son aumentados. La proteína es movilizada desde la mayor parte de las áreas corporales (no el hígado).

Aparato músculoesquelético. Los glucocorticoides pueden ocasionar debilidad muscular (también causada si hay ausencia de corticosteroides), atrofia y osteoporosis. El crecimiento óseo puede ser inhibido mediante el bloqueo de la hormona del crecimiento y somatomedina, aumento de la excreción de calcio e inhibición de la activación de la vitamina D. La resorción ósea puede estar acrecentada. Asimismo, se inhibe el crecimiento fibrocartilaginoso.

Globo ocular. El empleo prolongado de los corticosteroides (sistémicos o tópicos en el ojo) puede incrementar la presión intraocular y ocasionar glaucoma, cataratas y exoftalmia.

Riñón, balance hidroelectrolítico. Los glucocorticoides pueden incrementar la excreción de potasio y calcio; reabsorción de sodio y cloruro; y volumen de líquido extracelular. La hipopotasemia y/o hipocalcemia se presentan rara vez. La diuresis puede ocurrir luego de la administración de corticosteroides.

Piel. El adelgazamiento del tejido dérmico y la atrofia cutánea pueden notarse durante la terapia con glucocorticoides. Los folículos pilosos pueden experimentar distensión con la resultante alopecia.

Farmacocinética

En las personas, la hidrocortisona se absorbe con facilidad después de ser administrada por vía oral. El succinato sódico de hidrocortisona se administra por vía parenteral, y la absorción es rápida después de su aplicación IM.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El empleo sistémico de los glucocorticoides está contraindicado, la mayoría de las veces, ante infecciones fúngicas sistémicas (a menos que se utilicen como terapia sustitutiva en la enfermedad de Addison) cuando se administran IM en la trombocitopenia idiopática, y en pacientes hipersensibles a un compuesto particular. La administración de glucocorticoides inyectables de liberación sostenida está contraindicada para la corticoterapia a largo plazo de las enfermedades sistémicas.

Cuando la administración sistémica con glucocorticoides va más allá de un tratamiento a corto plazo, las dosis deberían ser reducidas en forma gradual, porque la función de la ACTH y los corticosteroides endógenos puede regresar en forma lenta. Si el animal experimenta condiciones estresantes (por ej., procedimiento quirúrgico, trauma, enfermedad, etc.) durante el proceso de reducción gradual de la posología o hasta la normalización de la función adrenal y pituitaria, se deberían administrar glucocorticoides adicionales.

Efectos adversos

Los efectos adversos, en general, se asocian con la administración a largo plazo de estas drogas, en especial si se emplean dosis altas o no se sigue un esquema de días alternos. Los efectos se manifiestan, por lo común, como síntomas de hiperadrenocorticismo. Cuando se administran en animales jóvenes en desarrollo, los glucocorticoides pueden retardar su crecimiento. Muchos de los posibles efectos, adversos o no, se describen en la sección de Farmacología.

En los perros, la polidipsia, la polifagia y la poliuria se pueden notar con tratamientos a corto plazo, así como también en aquellas etapas de mantenimiento con esquemas en días alternos (en los días en los que se administra la droga). Los efectos adversos en perros pueden incluir pelaje opaco y seco, aumento de peso, jadeo, vómito, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, lipidemias, activación o intensificación de la diabetes mellitus, pérdida de masa muscular y cambios en el comportamiento (depresión, letargo, actitudes viciosas). Se puede necesitar la suspensión del medicamento; el cambio por otro glucocorticoide también puede aliviar el problema. Con la excepción de la tríada polidipsia/polifagia/ poliuria, los efectos adversos asociados con la terapia antiinflamatoria son relativamente poco frecuentes. Los efectos adversos vinculados con las dosis inmunosupresoras son más corrientes y, en potencia, más pronunciados.

Los gatos suelen requerir dosis más elevadas que los perros para alcanzar un efecto clínico, pero tienden a desarrollar menos efectos adversos. En ocasiones, pueden notarse polidipsia, poliuria, polifagia con incremento de peso corporal, diarrea o depresión. El tratamiento a largo plazo en dosis altas puede causar efectos "cushingoideos".

Seguridad en reproducción y lactancia

Es probable que los glucocorticoides sean necesarios para el desarrollo fetal normal. Pueden ser requeridos para la producción adecuada de surfactante y desarrollo de mielina, retina, páncreas y mamas. Las dosis excesivas tempranas en la gestación pueden conducir a efectos teratogénicos. En caballos y rumiantes, la administración de esteroides exógenos puede inducir el parto cuando se emplean en los estadios finales de la preñez. En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Los glucocorticoides no unidos a las proteínas plasmáticas ingresarán en la leche. Las dosis altas o administración prolongada en las madres pueden inhibir el crecimiento de los recién nacidos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se administran a corto plazo, es poco probable que los glucocorticoides causen efectos perjudiciales, incluso en dosis masivas. Se describió 1 caso canino que desarrolló efectos agudos del SNC luego de la ingesta accidental de estos agentes. Si se producen síntomas, se requiere el tratamiento de sostén.

El empleo a largo plazo de glucocorticoides puede conducir a efectos adversos serios. Consúltese Efectos adversos para mayor información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben hidrocortisona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Su uso concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- AGENTES ANTICOLINESTERASAS (por ej., piridostigmina, neostigmina, etc.). En los pacientes con miastenia gravis, el uso concurrente de glucocorticoides y agentes anticolinesterasas puede conducir a una profunda debilidad muscular. Si es posible, suspender la administración de la anticolinesterasa al menos 24 horas antes de la administración de un corticosteroide.

- ASPIRINA. Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles sanguíneos de salicilato.
- BARBITÚRICOS. Pueden aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles en sangre de la flumetasona.
- CICLOFOSFAMIDA. Los glucocorticoides pueden también inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; se puede requerir un ajuste de la dosis.
- CICLOSPORINA. La administración conjunta de glucococrticoides y ciclosporina puede aumentar los niveles en sangre de cada una de estas drogas por inhibición mutua del metabolismo hepático de cada una; no está clara la importancia clínica de esta interacción.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (por ej., espironolactona, triamtereno). La administración concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- EFEDRINA. Puede reducir los niveles sanguíneos de la hidrocortisona.
- ESTRÓGENOS. Los efectos de la hidrocortisona y, posiblemente, también de otros glucocorticoides, pueden ser potenciados por la administración concomitante de estrógenos.
- INSULINA. Los requerimientos de insulina pueden aumentar en pacientes que reciban glucocorticoides.
- KETOCONAZOLY OTROS ANTIFÚNGICOS AZOLES. Pueden disminuir el metabolismo de los glucocorticoides y aumentar los niveles sanguíneos de la hidrocortisona; el ketoconazol puede inducir insuficiencia adrenal cuando se suspende la administración de glucocorticoides al inhibir la síntesis de corticosteroides adrenales.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina). Pueden disminuir el metabolismo de los glucocorticoides y aumentar los niveles en sangre de la hidrocortisona.
- MITOTANO. Puede alterar el metabolismo de los esteroides; se pueden necesitar dosis de esteroides más altas que lo usual para el tratamiento de la insuficiencia adrenal inducida por el mitotano.
- AINE. La administración de drogas ulcerogénicas junto con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal.
- FENOBARBITAL. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles sanguíneos de hidrocortisona.
- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo de glucocorticoides y disminuir los niveles sanguíneos de hidrocortisona.
- VACUNAS. Los pacientes que reciben corticosteroides a dosis inmunosupresoras no deberían recibir vacunas a virus vivos atenuados, ya que puede aumentar la replicación viral; puede ocurrir una menor respuesta inmune posterior a la aplicación de vacunas, toxoides o bacterinas en los pacientes que reciben glucocorticoides.
- WARFARINA. La hidrocortisona puede afectar el valor INR; controlarlo.

Consideraciones de laboratorio

- Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles séricos de colesterol.
- Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles urinarios de glucosa.
- Los glucocorticoides pueden reducir el potasio sérico.
- Los glucocorticoides pueden suprimir la liberación de la hormona tiroestimulante (TSH) y reducir los valores de la T₃ y T₄.

La atrofia glandular tiroidea fue comunicada luego de la administración a largo plazo de glucocorticoides. La captación del I¹³¹ por la tiroides puede estar disminuida por estos agentes.

- Las reacciones en las intradermorreacciones pueden ser suprimidas por los glucocorticoides.
- Los glucocorticoides pueden inducir resultados falsos negativos en la prueba de nitroazul tetrazolio para infecciones bacterianas sistémicas.
- Los glucocorticoides pueden causar neutrofilia dentro de las 4-8 horas posadministración, y tal parámetro retorna a los valores basales dentro de las 24-48 horas posteriores a la suspensión del medicamento.
- Los glucocorticoides pueden causar linfopenia en los perros, la que puede persistir durante semanas posterior a la suspensión de la droga.

Posologias

CANINOS:

Para tratamiento adyuvante en la insuficiencia adrenocortical:

- a) Para la crisis addisoniana aguda: succinato sódico/fosfato de hidrocortisona a 0,5-0,625 mg/kg/hora como infusión IV a velocidad constante (Mooney, 2003).
- b) Para la "cobertura" glucocorticoidea en animales que tienen insuficiencia adrenocortical secundaria iatrogénica y/o supresión del eje hipotálamo/hipófisis/adrenal (HPA): animales que exhiben signos leves a moderados de deficiencia de glucocorticoides: 0,2-0,5 mg/kg, oral, por día.
 - Para animales con supresión del eje HPA sometidos a factores estresantes: hidrocortisona (succinato sódico de) 4-5 mg/kg inmediatamente antes y después del estrés (por ej., cirugía mayor). Continuar con dosis bajas al menos hasta el 3er día de posoperatorio. Se debe tener a mano una forma hidrosoluble de corticosteroide en caso de que el paciente manifieste un "colapso" (Kemppainen, 1986).
- c) En la adrenalectomía en pacientes con hiperadrenocorticismo: sal soluble de hidrocortisona 4-5 mg/kg, IV, 1 hora antes de la intervención quirúrgica o en el momento de hacer la inducción anestésica. También puede ser incorporada en los líquidos IV y ser infundida durante la cirugía. Repetir la dosis al final del procedimiento; puede administrarse por vía IM o IV. La suplementación con glucocorticoides debe ser mantenida con un producto oral (inicialmente predniso[lo]na 0,5 mg/kg, 2 veces por día, acetato de cortisona 2,5 mg/kg, 2 veces por día o dexametasona 0,1 mg/kg, 1 vez al día). Reducir la dosis en forma gradual hasta alcanzar niveles de mantenimiento (predniso[lo]na 0,2 mg/kg, 1 vez por día, o acetato de cortisona 0,5 mg/kg, 2 veces por día) durante 7-10 días. Si las complicaciones se desarrollan durante la reducción gradual, reiniciar las dosis en 5 veces la dosis de mantenimiento. La mayoría de los perros pueden tolerar la suspensión de la corticoterapia por unos 2 meses (sobre la base de la prueba de la estimulación con ACTH) (Peterson, 1986).

Para el tratamiento adyuvante del shock séptico:

 a) 0,08 mg/kg/hora, IV. La infusión de hidrocortisona en bajas dosis puede reducir el tiempo requerido de administración de vasopresores, y conduce a una resolución más rápida de la disfunción orgánica inducida por la sepsis (Crowe, 2002).

Para la actividad glucocorticoidea (antiinflamatoria):

- a) 5 mg/kg, oral, cada 12 horas; 5 mg/kg (no se especifica la sal), IV o IM, 1 vez por día (Jenkins, 1985).
- b) 4,4 mg/kg, oral, cada 12 horas (Kirk, 1989).

■ FELINOS

Para la actividad glucocorticoidea (antiinflamatoria):

- a) 5 mg/kg oral, IV o IM, cada 12 horas (Davis, 1985).
- b) 4,4 mg/kg, oral, cada 12 horas (Kirk, 1989).

Para el tratamiento adyuvante en diversas formas de shock:

 a) 0,08 mg/kg/hora, IV. Las infusiones en dosis bajas pueden disminuir el tiempo que se requiere para administrar vasopresores y conducir a una resolución más temprana de la disfunción orgánica inducida por la sepsis (Crowe, 2002).

BOVINOS:

Para el tratamiento adyuvante de las reacciones por fotosensibilización:

- a) 100-600 mg (sal no especificada) en 1000 ml de salina/dextrosa 10%, IV o SC (Black, 1986).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

Como glucocorticoide:

a) Hidrocortisona (succinato sódico de): 1-4 mg/kg en infusión IV (Robinson, 1987).

Controles

La supervisión del tratamiento con glucocorticoides depende de su indicación, posología, agente utilizado (cantidad de actividad mineralocorticoide), esquema de dosis (diaria vs días alternos), duración del tratamiento, edad y estado del animal. La siguiente lista puede no ser apropiada o completa para todos los animales; hacer la evaluación clínica, si se advierten efectos adversos:

- Peso corporal, apetito, signos de edema.
- Electrólitos en suero y/u orina.
- Proteínas plasmáticas totales, albuminemia.
- Glucosa en sangre.
- Crecimiento y desarrollo en animales jóvenes.
- Prueba de estimulación con ACTH, si es necesaria.

Información al cliente

- Los propietarios deben seguir con cuidado las instrucciones sobre la administración del producto y no suspender la medicación en forma abrupta sin consultar previamente con el veterinario.
- El propietario debe conocer los potenciales efectos adversos que pueden presentarse con estas drogas y ser instruido para contactar al veterinario si ellos se vuelven pronunciados o son progresivos.

Química/Sinónimos

También conocido como compuesto F o cortisol, la hidrocortisona es secretada por la glándula adrenal. Se presenta como un polvo cristalino inodoro, blanco a prácticamente blanco. Es muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol. La administración es por vía oral.

El succinato sódico de hidrocortisona se presenta como un sólido amorfo higroscópico, blanco a casi blanco e inodoro. Es muy soluble en agua y alcohol. Se administra por vía IM o IV.

La hidrocortisona también es conocida como: hormona antiinflamatoria, compuesto F, cortisol, hidrocortisonum, 17-hidroxicorticosterona y NSC-10483; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben almacenarse en recipientes bien cerrados. La suspensión oral (como sal de cipionato) debe ser almacenada en recipientes herméticos resistentes a la acción de la luz. Todos los productos deben ser mantenidos a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar la congelación de las suspensiones o soluciones. Después de reconstituir las soluciones, sólo utilizar los productos transparentes. Descartar las soluciones no empleadas después de 3 días.

El succinato sódico de hidrocortisona es físicamente compatible con las siguientes soluciones y drogas: combinaciones de solución dextrosa-Ringer inyectables, combinaciones de solución de dextrosa con solución lactada de Ringer inyectables, combinaciones de solución dextrosa-salina invectables, dextrosa invectable, solución de Ringer inyectable, solución lactada de Ringer inyectable, solución de cloruro de sodio invectable, sulfato de amikacina, aminofilina, anfotericina B (cantidades limitadas), cloruro/gluconato de calcio, cefalotina sódica (no en combinación con aminofilina), cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, fosfato de clindamicina, corticotropina, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de dopamina, gluceptato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, clorhidrato de lidocaína, sulfato de mefentermina, metronizadol con bicarbonato de sodio, netilmicina sódica, penicilina G potásica/sódica, piperacilina sódica, sulfato de polimixina B, cloruro de potasio, edisilato de proclorperacina, bicarbonato de sodio, tiopental sódico, clorhidrato de vancomicina, clorhidrato de verapamilo y complejo B con vitamina C.

El succinato sódico de hidrocortisona es físicamente incompatible cuando se mezcla con las siguientes soluciones y drogas: ampicilina sódica, sulfato de bleomicina, colistimetato sódico, dimenhidrinato, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de doxorrubicina, sulfato de efedrina, heparina sódica, clorhidrato de hidralacina, bitartrato de metaraminol, meticilina sódica, nafcilina sódica, clorhidrato de oxitetraciclina, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, clorhidrato de prometacina, secobarbital sódico y clorhidrato de tetraciclina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias especializadas o a farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No hay productos veterinarios aprobados conocidos que contengan hidrocortisona (o sus sales) para uso sistémico. Existe una variedad de productos veterinarios con hidrocortisona para empleo tópico. Una tolerancia 10 ppb se ha establecido para la hidrocortisona (como succinato o acetato) en leche.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 4. Véase el apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hidrocortisona: tabletas con 5 mg, 10 mg y 20 mg; Cortef® (Upjohn); genérico; (Rx).

Hidrocortisona, succinato sódico de (inyectable): 100 mg/frasco, 250 mg/frasco, 500 mg/frasco, 1000 mg/frasco (como sucinato sódico) en frascos, frascos fliptop, *Univials* y *Act-O-Vials* con 2 ml, 4 ml y 8 ml; *Solu-Cortef*® (Upjohn); *A-Hydrocort*® (Abbott); (Rx). Existen muchos productos tópicos y anorrectales (de venta libre y bajo receta) en una variedad de formas posológicas.

HIDROMORFONA

Dilaudid®

AGONISTA OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- Opioide inyectable usado como sedante o agente de sujeción, analgésico y preanestésico similar a la oximorfona.
- Menos costosa que la oximorfona (por ml), pero con una duración de acción más corta.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga, diarrea de origen tóxico, previo a cirugía de obstrucción gastrointestinal (puede inducir vómito).
- Prudencia extrema: enfermedad respiratoria o disfunción respiratoria aguda.
- Cautela: hipotiroidismo, insuficiencia renal grave (uremia aguda), insuficiencia adrenocortical, gerontes o pacientes muy debilitados, trauma craneano o incremento de la presión intracraneana y cuadros abdominales agudos (por ej., cólico).
- Efectos adversos: depresión del sistema nervioso central (SNC) y respiratoria, y bradicardia; hipomotilidad gastrointestinal con la posible secuela de constipación.
- Gatos: ataxia, hiperestesia, hipertermia y cambios en el comportamiento (sin tranquilización concomitante).
- ▶ Interacciones medicamentosas y de laboratorio.
- ▶ Sustancia controlada Clase II.

Usos/Indicaciones

Similar a la oximorfona, la hidromorfona se emplea en perros y gatos como agente sedante o para sujeción, analgésico y preanestésico. También puede ser de utilidad en otras especies, pero la información o experiencia disponible son exiguos. Debido a los factores de costo y disponibilidad de la oximorfona, la hidromorfona la está sustituyendo con rapidez en medicina veterinaria. En perros y gatos, la hidromorfona tiene menor efecto sedante que la morfina, suele causar mínima liberación de histamina después de la administración IV y rara vez causa vasodilatación e hipotensión.

Farmacología/Acciones

Los receptores para los analgésicos opioides se encuentran en grandes concentraciones en el sistema límbico, la médula espinal, el tálamo, el hipotálamo, el cuerpo estriado y el mesencéfalo. Asimismo, se los reconoce en otros tejidos, como el tracto gastrointestinal, las vías urinarias y otros órganos con músculo liso.

Los agonistas morfínicos (morfina, meperidina, oximorfona, hidromorfona) tienen su actividad principal sobre los receptores *mu* y, posiblemente, algo de actividad sobre el receptor delta. Los principales efectos farmacológicos de estos agentes comprenden: analgesia, actividad antitusiva, depresión respiratoria, sedación, emesis, dependencia física y efectos intestinales (constipación/defecación). Los efectos farmacológicos secundarios incluyen: SNC: euforia, sedación y confusión. Cardiovascular: bradicardia por estimulación vagal central, los receptores adrenérgicos alfa pueden estar deprimidos con la resultante vasodilatación periférica, reducción de la resistencia periférica e inhibición de barorreceptores.

Pueden presentarse hipotensión ortostática y síncope. Vías urinarias: incremento del tono esfinteriano vesical, que puede inducir retención urinaria.

Las diversas especies pueden exhibir efectos contradictorios con estos fármacos. Por ejemplo, equinos, bovinos, porcinos y felinos pueden experimentar excitación, y los caninos pueden defecar después de las inyecciones de morfina. Estas acciones contrastan con los efectos aguardados de sedación y constipación. Los perros y seres humanos pueden desarrollar miosis, mientras que otras especies (en especial los gatos) pueden desarrollar midriasis.

La hidromorfona es, aproximadamente, 5 veces más potente como analgésico (en función ponderal) cuando se compara con la morfina, y tiene una potencia casi igual a la oximorfona. En las dosis usuales de rutina, la hidromorfona sola tiene buenas propiedades sedantes en el perro. La depresión respiratoria puede presentarse sobre todo en pacientes debilitados, neonatos o gerontes. Es factible observar bradicardia, al igual que cierta disminución de la contractilidad cardíaca y disminución de la presión sanguínea. Similar a la oximorfona, la hidromorfona incrementa, en un comienzo, la frecuencia respiratoria (jadeo en perros) en tanto que la oxigenación real puede estar disminuida y los niveles del CO, sanguíneo aumentados en 10 mm Hg o más. La motilidad intestinal disminuye con los aumentos resultantes en los tiempos de vaciamiento gástrico. A diferencia de la morfina o meperidina, la hidromorfona en ocasiones puede causar cierta liberación de histamina en el perro o el gato posterior a la invección IV.

Farmacocinética

La hidromorfona se absorbe cuando se administra por las vías IV, IM, SC y rectal. El comienzo de la eficacia analgésica se presenta dentro de los 15-30 minutos, según la ruta de administración.

La droga se metaboliza en el hígado, principalmente mediante glucuronidación. Como los felinos son deficientes en esta vía metabólica, es probable que la vida media esté prolongada en esta especie. El metabolito glucuronidado se excreta por vía renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Todos los opioides deben ser utilizados con cautela en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), y gerontes o animales muy debilitados. La hidromorfona está contraindicada en pacientes hipersensibles a los analgésicos narcóticos y en aquellos con diarrea de origen tóxico (hasta que la toxina sea eliminada del tracto gastrointestinal).

Como puede inducir vómito, su empleo debería estar contraindicado como preanestésico en animales con sospecha de dilatación gástrica, vólvulo u obstrucción intestinal.

La hidromorfona debe ser utilizada con extrema prudencia en pacientes con traumatismo craneano, incremento de la presión intracraneana y cuadros abdominales agudos (por ej., cólicos), ya que puede dificultar el diagnóstico o el curso clínico de tales procesos. Iguales cuidados se requieren en pacientes aquejados por enfermedad respiratoria o disfunción respiratoria aguda (por ej., edema pulmonar secundario a la inhalación de humo).

La hidromorfona puede ocasionar bradicardia y, por lo tanto, debería administrarse con cautela en pacientes que ya tienen bradiarritmias.

Los neonatos, pacientes debilitados o gerontes pueden ser más susceptibles a los efectos de la hidromorfona y requerir dosis inferiores. Los pacientes con enfermedad hepática grave pueden tener prolongada la duración de acción de la droga. Si se utiliza en gatos en dosis altas, se ha recomendado administrarla con un tranquilizante, porque la hidromorfona puede inducir cambios conduc-

tuales atípicos en esta especie. Esto también es válido en gatos para los restantes opioides, como la morfina.

Los analgésicos opioides también están contraindicados en pacientes que han sido atacados por los escorpiones *Centruroides sculpturatus Ewing y C. gertschi Stahnke*, porque pueden potenciar estos venenos.

Efectos adversos

La hidromorfona tiene un perfil de efectos adversos similar al de la oximorfona o la morfina en perros y gatos. La depresión nerviosa central puede ser mayor que la deseada, en particular cuando se tratan dolores moderados a intensos. Es posible el desarrollo de una depresión respiratoria relacionada con la dosis, y es más factible durante la anestesia general. Pueden producirse jadeo (con mayor frecuencia que con la oximorfona) y supresión de la tos (esto puede ser beneficioso). Los gatos pueden tener una tendencia a desarrollar hipertermia. Secundaria a la hipertonía vagal, la hidromorfona puede ocasionar bradicardia. Esto es coincidente con la morfina u oximorfona. La hidromorfona puede causar liberación de histamina, lo que suele tener poca importancia clínica, pero puede ser significativa en animales con enfermedad riesgosa. El vómito y la defecación pueden presentarse después de la dosis. Tener cautela cuando se emplea como preanestésico. La constipación es posible con la dosificación a largo plazo.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

La mayoría de los opioides son excretados en la leche, pero los efectos sobre los lactantes pueden no ser significativos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis masivas pueden producir depresión respiratoria y/o nerviosa central marcada en la mayoría de las especies. Otros efectos pueden incluir colapso cardiovascular, hipotermia e hipotonía del músculo esquelético. La naloxona es el agente de elección en el tratamiento de la depresión respiratoria. En las sobredosis masivas, las dosis de naloxona pueden ser repetidas, y los animales deben ser supervisados de cerca, porque los efectos de la naloxona pueden desaparecer antes que la oximorfona alcance niveles subtóxicos. El soporte respiratorio mecánico también debe ser considerado en los casos de depresión respiratoria pronunciada.

En los pacientes susceptibles, las sobredosis moderadas pueden requerir naloxona y tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben hidromorfona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BUTORFANOL, NALBUFINA. Podrían antagonizar los efectos de los opiáceos.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Posibles efectos aditivos sobre el SNC.
- DIURÉTICOS. Los opiáceos pueden disminuir la eficacia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (por ej., amitraz y, posiblemente, la selegilina). Es factible observar una potenciación opiácea grave e impredecible; no recomendada en las per-

sonas, si se ha utilizado un inhibidor de la MAO dentro de un período de 14 días.

- RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO. La hidromorfona puede aumentar los efectos.
- FENOTIACINAS. Algunos fenotiacínicos pueden antagonizar los efectos analgésicos y aumentar el riesgo de hipotensión.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc.). La hidromorfona puede exacerbar los efectos de este grupo de medicamentos.
- WARFARINA. Los opiáceos pueden potenciar la actividad anticoagulante.

Consideraciones de laboratorio

■ Debido a que los opiáceos pueden aumentar la presión sobre el tracto biliar, es factible observar un aumento de los valores plasmáticos de amilasa y lipasa hasta 24 horas posadministración.

Posologías

CANINOS:

- a) Como analgésico: 0,05-0,2 mg/kg, IM, IV o SC, cada 2-6 horas (Wagner, 2002).
- b) Para el dolor por cáncer: 0,08-0,2 mg/kg, IV, IM o SC (Lester y Gaynor, 2000).
- c) Para el dolor moderado a intenso: 0,08-0,3 mg/kg, IV, IM o SC, cada 2-6 horas (Mathews, 2000).
- d) Como analgésico: 0,05-0,2 mg/kg cada 2-4 horas, IV, IM o SC (Hansen, 2003b).
- e) Como analgésico: 0,2-0,6 mg/kg, oral, cada 6-8 horas; para dolor perioperatorio: 0,1-0,2 mg/kg, IV, IM, SC, cada 2-4 horas (Pascoe, 2006).
- f) Como premedicación antes de procedimientos moderadamente dolorosos: 0,1 mg/kg; puede combinarse con acepromacina (0,02-0,05 mg/kg) en pacientes sanos jóvenes. Para la sedación y/o sujeción en perros reacios o agresivos: 0,1-0,2 mg/kg mezclada con acepromacina (0,05 mg/kg) IM. El efecto máximo se alcanza, en la mayoría de los casos, en 15 minutos, pero la espera adicional de otros 15 minutos puede ser necesaria en algunos perros.

Como método de inducción alternativo (en especial en pacientes de riesgo): hidromorfona 0,05-0,2 mg/kg, IV lenta hasta efecto, seguida por diazepam 0,02 mg/kg IV (no mezclar las 2 drogas). La intubación endotraqueal puede ser posible después de la administración; si no es así, el suministro de un agente inhalatorio mediante mascarilla brindará mayor profundidad de anestesia. Tal vez resulte necesaria la ventilación a presión positiva. Si la bradicardia requiere tratamiento, emplear glicopirrolato (0,01-0,02 mg/kg, IV) o atropina (0,02-0,04 mg/kg, IV) (Pettifer y Dyson, 2000).

FELINOS:

- a) Como analgésico: 0,05-0,1 mg/kg, IM, IV o SC, cada 2-6 horas (Wagner, 2002).
- b) Para el dolor por cáncer: 0,08-0,2 mg/kg, IV, IM o SC (Lester y Gaynor, 2000).
 - c) Como analgésico: 0,02-0,05 mg/kg cada 2-4 horas, IV, IM o SC (Hansen, 2003b; Hardie, 2006).
 - d) Para el dolor moderado a intenso: 0,08-0,3 (o más) mg/kg, IV, IM o SC, cada 2-6 horas (Mathews, 2000).
 - e) Como premedicación antes de procedimientos moderadamente dolorosos: 0,1 mg/kg; puede combinarse con acepromacina (0,05-0,2 mg/kg) en pacientes sanos jóvenes.

Como método de inducción alternativo (en especial en pacientes de riesgo): hidromorfona 0,05-0,2 mg/kg, IV lenta hasta efecto, seguida por diazepam 0,02 mg/kg IV (no mezclar las 2 drogas). La intubación endotraqueal puede ser posible después de la administración; de no ser así, el suministro de un agente inhalatorio mediante mascarilla brindará mayor profundidad de anestesia. Tal vez resulte necesaria la ventilación a presión positiva. Si la bradicardia requiere tratamiento, emplear glicopirrolato (0,01-0,02 mg/kg IV) o atropina (0,02-0,04 mg/kg IV) (Pettifer y Dyson, 2000).

HURONES:

a) En el prequirúrgico: 0,05-0,1 mg/kg, IV; como infusión IV a velocidad continua en el posoperatorio: 0,05 mg/kg IV como dosis de ataque seguidos por 0,05-0,1 mg/kg/hora (Lichtenberger, 2006a).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Conejos: como infusión IV, dar 0,05-0,1 mg/kg; como infusión a velocidad continua en el posoperatorio: dosis de ataque 0,05 mg/kg y luego 0,05-0,1 mg/kg/hora (Lichtenberger, 2006a).

Controles

- Frecuencia/profundidad respiratorias (se recomienda la oximetría de pulso).
- Nivel de depresión/excitación nerviosa central.
- Presión arterial, si es posible (en especial con la vía IV).
- Frecuencia cardíaca.
- Eficacia analgésica.

Información al cliente

■ Cuando se emplea por la vía parenteral, este fármaco debería ser utilizado bajo internación o con supervisión profesional directa.

Química /Sinónimos

El clorhidrato de hidromorfona, un opioide relacionado a la morfina derivado fenantreno semisintético, se presenta como un polvo cristalino, blanco, fino. Es libremente soluble en agua. La formulación inyectable comercial tiene un pH de 4-5,5.

La hidromorfona también puede ser conocida como: clorhidrato de dihidromorfinona, *Dolonovag®*, *Hydal®*, *HydroStat IR®*, *Hydromorph®*, *Opidol®*, *Palladon®*, *Palladon®* y *Sophidone®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La forma inyectable debe ser almacenada a temperatura ambiente y protegida de la luz.

La solución puede adquirir un tinte amarillento leve, pero no indica pérdida de la potencia. El producto inyectable es estable durante un mínimo de 24 horas cuando se mezcla con las soluciones IV de uso rutinario, si se lo protege de la luz.

Las tabletas deben ser almacenadas a temperatura ambiente en recipientes herméticos y resistentes a la acción de la luz. Los supositorios deben ser conservados en el refrigerador.

La forma inyectable es **compatible** con los líquidos usados con frecuencia por la vía IV (durante 24 horas, si es protegida de la luz y mantenida a 25 °C) y con midazolam, ondansetron, cloruro de potasio y heparina sódica. La hidromorfona inyectable mezclada en la misma jeringa con atropina y medetomidina (*Dormitor*®) para uso como agente prequirúrgico en perros previo a la administración de sevoflurano o propofol ha sido descrita (Ko, 2005). La hidromorfona es **incompatible** con bicarbonato de sodio o tiopental.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hidromorfona, clorhidrato de (para inyección parenteral): 1 mg/ml en ampollas y jeringas con 1 ml, 2mg/ml en ampollas con 1 ml, jeringas con 1 ml, ampollas con 1 ml y frascos-frascos multidosis con 20 ml; 4 mg/ml en ampollas y jeringas con 1 ml; y 10 mg/ml en ampollas y frascos monodosis con 1 ml y 5 ml, y frascos monodosis con 50 ml *Dilaudid*® y *Dilandid-HP*® (Abbott); genérico; (Rx, C-II).

Hidromorfona, clorhidrato de (en polvo para inyección liofilizado): 250 mg (10 mg/ml después de reconstituir) en frascos monodosis; *Dilaudid-HP*® (Abbott); (Rx, C-II).

Hidromorfona, clorhidrato de (tabletas): con 2 mg, 4 mg y 8 mg; Dilaudid® (Abbott); genérico; (Rx, C-II).

Hidromorfona, clorhidrato de (cápsulas de liberación extendida): 12 mg, 16 mg, 24 mg y 32 mg; *Palladone*® (Purdue Pharma); (Rx; C-II). Hidromorfona, clorhidrato de (solución oral): 1 mg/1 ml en UD con 4 ml y UD con 8 ml; 250 ml y 473 ml; *Dilaudid-5*® (Abbott); genérico; (Rx, C-II).

Hidromorfona (supositorios): 3mg; Hydromorphone HCl (Paddock), Dilaudid® (Abbott); (Rx, C-II).

HIDROXICINA, CLORHIDRATO DE HIDROXICINA, PAMOATO DE

Atarax®, Vistaril®

ANTIHISTAMÍNICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Empleada, principalmente, por sus efectos antihistamínicos, antipruríticos y sedantes/tranquilizantes, a menudo en pacientes atópicos.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga.
- Cautela en pacientes con hipertrofia prostática, obstrucción del cuello vesical, insuficiencia cardíaca grave, glaucoma de ángulo cerrado u obstrucción piloroduodenal.
- Efectos adversos: la sedación es el más probable. PERROS (rara vez): temblores, convulsiones. GATOS: polidipsia, depresión o modificaciones del comportamiento.

Usos/Indicaciones

La hidroxicina se utiliza, sobre todo, por sus cualidades antihistamínicas, antipruríticas y sedantes/tranquilizantes, a menudo en pacientes atópicos.

Farmacología/Acciones

Similar a otros antihistamínicos H_1 , la hidroxicina actúa compitiendo con la histamina por los receptores H_1 sobre las células efectoras. Los antihistamínicos no bloquean la liberación de histamina, pero pueden antagonizar sus efectos. Sumados a sus efectos antihistamínicos, la hidroxicina posee actividades anticolinérgica,

sedante, tranquilizante, antiespasmódica, anestésica local, broncodilatadora leve y antiemética.

Farmacocinética

La hidroxicina se absorbe con rapidez y eficacia posterior a la administración oral. Los efectos, en general, persisten durante 6-8 horas en perros y hasta 12 horas en gatos. Parecería que la hidroxicina se metaboliza en el hígado.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La hidroxicina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la misma. Se debería emplear con prudencia en aquellos con hipertrofia prostática, obstrucción del cuello vesical, insuficiencia cardíaca grave, glaucoma de ángulo cerrado u obstrucción piloroduodenal.

Efectos adversos

El efecto adverso más probable asociado con la hidroxicina es la sedación. En los perros, este efecto es leve y transitorio. En ocasiones, los antihistamínicos pueden inducir una reacción de hiperexcitabilidad. Se ha informado en perros medicados la presencia de temblores musculares rápidos finos, temblores corporales generales y rara vez, convulsiones. Los gatos pueden experimentar polidipsia, depresión o cambios en el comportamiento.

Seguridad en reproducción y lactancia

En dosis mucho mayores que las empleadas con fines terapéuticos, la hidroxicina ha demostrado ser teratogénica en animales de laboratorio. Emplear durante la gestación (en particular durante el primer tercio) sólo cuando los beneficios son superiores a los riesgos. En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

No se sabe si la hidroxicina ingresa en la leche; la cetiricina, un metabolito de la hidroxicina, se ha detectado en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es exigua la información disponible. No existen antídotos específicos. Las sobredosis causan incremento de la sedación y tal vez, hipotensión. Los protocolos de vaciamiento intestinal deben ser considerados con sobredosis grandes o en cantidades desconocidas. Si es necesario, se recomienda el tratamiento de sostén y sintomático.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben hidroxicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES ANTICOLINÉRGICOS. Los efectos anticolinérgicos aditivos pueden ocurrir cuando la hidroxicina se usa en forma concomitante con otros agentes anticolinérgicos.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Se puede observar una depresión aditiva del SNC, si se combina la hidroxicina con otros depresores del SNC (como por ej., barbitúricos, tranquilizantes, etc.).
- EPINEFRINA. La hidroxicina puede inhibir o revertir los efectos vasopresores de la epinefrina; usar norepinefrina o metaraminol en su lugar.

Consideraciones de laboratorio

 Se comunicaron falsos aumentos de los valores de 17-hidroxicorticosteroides urinarios después del empleo de la hidroxicina. ■ Como los antihistamínicos pueden deprimir la respuesta de roncha y rubor en las intradermorreacciones, se los debería suspender unos 3-7 días (según la droga utilizada y la referencia) antes del procedimiento.

Posologías

■ CANINOS:

Como antipruriginoso/antiprurítico:

- a) 2,2 mg/kg, oral, 3 veces por día (cada 8 horas) (Gershwin, 1992; Paradis y Scott, 1992; White, 2007).
- Para la dermatitis alérgica por pulgas: 2 mg/kg cada 8 horas, oral (Griffen, 1994).

FELINOS:

Como un antipruriginoso/antihistamínico:

- a) Para el prurito: 1-2 mg/kg o 5-10 mg/gato, oral, cada 8-12 horas (Messinger, 2000).
- b) Para el prurito: 5-10 mg totales o 2,2 mg/kg cada 8-12 horas, oral (Hnilica, 2003c).

Para la enfermedad urinaria inferior idiopática recurrente:

a) 5-10 mg totales cada 12 horas, oral (Lane, 2002a).

HURONES:

- a) 2 mg/kg, oral, 3 veces por día (Williams, 2000).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS)
 - a) 0,5-1mg/kg, IM u oral, 2 veces por día (Robinson, 1992).
 - b) Usando la sal de pamoato: 0,67 mg/kg, oral, 2 veces por día (Duran, 1992).

AVES:

Para el prurito asociado con alergias, picoteo de plumas o automutilación:

- a) 2 mg/kg cada 8 horas, oral, o 1,5-2 mg/120 ml de agua de bebida por día; ajustar la dosis para minimizar la somnolencia y maximizar el efecto (Hillyer, 1994).
- b) 2 mg/kg cada 12 horas, oral (Siebert, 2003b).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

 Puede causar somnolencia e impedir las capacidades de los perros de trabajo.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de hidroxicina, un antihistamínico derivado de la piperacina, se presenta como un polvo blanco inodoro. Es muy soluble en agua y libremente soluble en alcohol. El pamoato de hidroxicina se presenta como un polvo amarillento y es casi inodoro. Es casi insoluble en agua o alcohol.

La hidroxicina también es conocida como: embonato de hidroxicina, pamoato de hidroxicina, clorhidrato de hidroxicina, hidroxicini HCl y Vistaril®, Atarax® y Masmoran®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos para uso oral deben ser almacenados a temperatura ambiente en recipientes herméticos resistentes a la acción de la luz. Evitar la congelación de todos los productos líquidos.

El producto inyectable como clorhidrato es físicamente compatible con las siguientes medicaciones cuando se mezclan en las jeringas: sulfato de atropina, clorhidrato de benzquinamida, tartrato de butorfanol, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de cimetidina, fosfato de codeína, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de doxapram, droperidol, citrato de fentanilo, glicopirrolato, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de meperidina, metotrimepracina, clorhidrato de metoclopramida, clorhidrato de midazolam, sulfato de morfina, clorhidrato de oximorfona, lactato de pentazocina, clorhidrato de procaína, edisilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina y bromuro de escopolamina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hidroxicina, clorhidrato de (tabletas): 10 mg, 25 mg y 50 mg; genérico; (Rx).

Hidroxicina, clorhidrato de (solución oral): 10 mg/5ml en 16 ml, 118 ml, 120 ml y 473 ml, galones y UD con 5 ml, 12,5 ml y 25 ml; *Atarax*® (Roerig); (Rx); genérico; (Rx).

Hidroxicina, clorhidrato de (inyectable): 25 mg/ml en frascos con 1 ml y 2 ml; 50 mg/ml en frascos con 1 ml, 2 ml y 10 ml; genérico; (Rx). Hidroxicina, pamoato de (cápsulas) [equivalente a clorhidrato de hidroxicina]) con 50 mg y 100 mg; *Vistaril*® (Pfizer); genérico; (Rx).

Hidroxicina, pamoato de (suspensión oral [equivalente a clorhidrato de hidroxicina]) 25 mg/5ml como pamoato en 120 ml y 473 ml; *Vistaril*® (Pfizer); (Rx).

HIDROXIUREA

Hydrea®, Droxia®, Mylocel®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico empleado para el tratamiento de la policitemia vera, mastocitomas y leucemias en perros y gatos.
- Cautela: anemia, mielosupresión, antecedentes de cálculos de uratos, infección, disfunción renal, o en pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia previas.
- ▶ Efectos adversos: efectos gastrointestinales, estomatitis, desprendimiento ungueal, alopecia y disuria. Los más preocupantes son la mielosupresión y la fibrosis pulmonar.
- ▶ Teratógeno probado.

Usos/Indicaciones

La hidroxiurea puede ser de utilidad en el tratamiento de la policitemia vera, los mastocitomas y las leucemias en caninos y felinos. A menudo, se emplea para tratar a perros con leucemia mielógena crónica que ya no responden al busulfano. La hidroxiurea podría ser de beneficio en el tratamiento del síndrome hipereosinofilico felino y como tratamiento adyuvante en meningiomas caninos. También puede ser usada para el tratamiento adyuvante médico (para reducir el hematócrito) en los perros con conducto arterioso con desviación derecha a izquierda o tetralogía de Fallot.

Farmacologia/Acciones

Si bien no se ha determinado el mecanismo de acción exacto para la hidroxiurea, parece interferir la síntesis del ADN sin hacerlo con la síntesis del ARN o de las proteínas. Según parece, inhibe la incorporación de timidina en el ADN y también puede dañar en forma directa el ADN. Es un inhibidor de fase S, pero también puede detener las células en el borde G1-S.

La hidroxiurea también inhibe la ureasa, pero es menos potente que el ácido acetohidroxámico. También puede estimular la producción de hemoglobina fetal.

Farmacocinética

La hidroxiurea se absorbe bien después de la administración oral y atraviesa la barrera hematoencefálica. Aproximadamente, el 50% de una dosis absorbida se excreta sin modificar en la orina y el resto es metabolizado en el hígado y luego excretado por vía renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Se deben considerar los riesgos vs los beneficios antes de emplear la hidroxiurea con las siguientes condiciones: anemia, mielosupresión, antecedentes de cálculos de uratos, infección presente, deterioro de la función renal, o en pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia con anterioridad.

Efectos adversos

Los posibles efectos adversos incluyen efectos digestivos (anorexia, vómito, diarrea), estomatitis, desprendimiento ungueal, alopecia y disuria. Los efectos adversos más serios asociados con la hidroxiurea son la mielosupresión (anemia, trombocitopenia, leucopenia) y la fibrosis pulmonar. Si ellos se presentan, se recomienda suspender el tratamiento hasta que los valores se normalicen. La metahemoglobinemia fue comunicada en gatos tratados con dosis elevadas (>500 mg).

Seguridad en reproducción y lactancia

La hidroxiurea es un teratógeno. Durante la gestación, emplear sólo cuando los beneficios para la madre superen los riesgos para las crías. Puede suprimir la función gonadal; en los perros se ha notado la suspensión de la espermatogénesis. En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase D para empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

Aunque la distribución de la droga en la leche no fue documentada, los animales lactantes deberían recibir un sustituto lácteo cuando la madre (perra o gata) está recibiendo hidroxiurea.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los gatos que reciben más de 500 mg totales de hidroxiurea pueden padecer metahemoglobinemia. Debido a la posible toxicidad, las sobredosis deberían ser tratadas en forma agresiva con protocolos de vaciamiento intestinal empleados cuando sea posible. Para mayor información, consultar a un centro de control de intoxicación animal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben hidroxiurea, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

OTROS MIELOSUPRESORES (por ej., otras drogas antineoplásicas, cloranfenicol, flucitocina, anfotericina B o colchicina). Otras drogas mielosupresoras pueden causar mielosupresión aditiva cuando se emplean con la hidroxiurea.

Consideraciones de laboratorio

La hidroxiurea puede incrementar los niveles del ácido úrico en suero. Las drogas como el alopurinol pueden ser requeridas para controlar la hiperuricemia.

Posologias

Para hallar más información sobre el uso de la hidroxiurea como parte de la quimioterapia, véanse los protocolos presentes en el apéndice u otros de numerosas referencias como: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005); y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Para la policitemia vera y la leucemia granulocítica crónica:

 a) 50 mg/kg, 3 veces por semana (Jacobs, Lumsden y col., 1992).

Para la policitemia vera:

- a) En un comienzo, 20-25 mg/kg, oral, 2 veces por día; una vez que el hematócrito esté por debajo de 60%, dar día por medio (Vail y Thamm, 2005).
- b) 30 mg/kg, 1 vez por día durante 1 semana; luego, 15 mg/kg 1 vez por día hasta la remisión; una vez alcanzado este objetivo, reducir la dosis en forma gradual hasta llegar al nivel más bajo efectivo, supervisando el hematócrito (Raskin, 1994).
- c) 50-80 mg/kg, oral, cada 3 días (Kitchell y Dhaliwal, 2000). Para leucemia mielógena crónica:
- a) 50 mg/kg/día, oral, durante 1-2 semanas; luego, día por medio (Couto, 2003).

FELINOS:

Para la policitemia vera y la leucemia granulocítica crónica:

 a) 25 mg/kg, 3 veces por semana (Jacobs, Lumsden y col., 1992).

Para la policitemia vera:

- a) Comenzar con 10-15 mg/kg, oral, 2 veces por día; una vez que el hematócrito esté por debajo de 60%, dar la droga día por medio (Vail y Thamm, 2005).
- b) 30 mg/kg, 1 vez por día durante 1 semana, luego 15 mg/kg 1 vez por día hasta la remisión; con posterioridad, reducir la dosis en forma gradual hasta llegar al nivel más bajo efectivo, supervisando el hematócrito. Los gatos deben ser supervisados con mayor frecuencia que los perros, porque tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad a nivel de la médula ósea (Raskin, 1994).

Controles

- Hemograma completo con recuento plaquetario, como mínimo cada 1-2 semanas hasta que sea estable; luego cada 3 meses.
- NUS/creatinina sérica; obtener el valor basal pretratamiento y luego cada 3-4 meses.

Química/Sinónimos

La hidroxiurea, un compuesto estructuralmente similar a la urea y al ácido acetohidroxámico, se presenta como un polvo cristalino blanco, que es libremente soluble en agua. Con humedad, es inestable.

La hidroxiurea también puede ser conocida como: hidroxicarbamida, hidroxicarbamidum, NSC-32065, SQ-1089, WR-83799, Dacrodil®, Droxiurea®, Hydrea®, Droxia®, Hydrine®, Litalir®, Medroxyurea®, Neodrea®, Onco-Carbide®, Oxeron® y Syrea®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas deben ser almacenadas en recipientes herméticos, mantenidos a temperatura ambiente. Evitar el calor excesivo.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hidroxiurea en cápsulas con 200 mg, 300 mg, 400 mg y 500 mg; *Hydrea*® (Bristol-Myers Squibb); *Droxia*® (Bristol-Myers Squibb Oncology); genérico; (Rx).

HIERRO DEXTRÁN

HEMATÍNICO INVECTABLE

Consideraciones al recetar

- ▶ Hematínico inyectable.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al mismo, o con cualquier anemia que no sea ferropriva; infecciones renales agudas, junto con suplementos de hierro orales.
- Efectos adversos: postración y debilidad muscular, reacciones anafilactoideas.
- Las dosis elevadas pueden aumentar la incidencia de teratogenicidad y embriotoxicidad.
- Los cerdos nacidos de marranas deficientes en vitamina E/selenio pueden demostrar náusea, vómito y muerte repentina dentro de la hora de la inyección.
- Empleado por vía IM en cerdos después de 4 semanas de vida puede inducir coloración del tejido muscular.

Usos/Indicaciones

El hierro dextrán se utiliza para el tratamiento y la profilaxis de las anemias ferroprivas, sobre todo en neonatos de animales productores de alimentos.

Farmacología/Acciones

El hierro es necesario para la mioglobina y la hemoglobina en el transporte y el empleo del oxígeno. Si bien no estimula la eritropoyesis ni corrige las anormalidades de la hemoglobina no causadas por la deficiencia de hierro, la administración del hierro corrige los síntomas físicos y la depresión de la hemoglobina secundarios a la deficiencia de hierro.

El hierro ionizado también es un componente en las enzimas citocromo oxidasa, succínico deshidrogenasa y xantina oxidasa.

Farmacocinética

Después de la inyección IM, el hierro dextrán se absorbe con lentitud a través del sistema linfático. Cerca del 60% de la droga se absorbe dentro de los 3 días de la inyección y hasta el 90% de la dosis lo hace después de 1-3 semanas.

El resto de la droga puede absorberse con lentitud durante varios meses.

Después de la absorción, las células reticuloendoteliales del hígado, el bazo y la médula ósea depuran en forma gradual la droga desde el plasma. El hierro es desdoblado del componente dextrán y luego éste es metabolizado o excretado. El hierro se une en forma inmediata a elementos proteicos y forma hemosiderina, ferritina o transferrina. Atraviesa la placenta, pero se desconoce en qué forma. Sólo vestigios de hierro se excretan en la leche.

El hierro no se elimina con facilidad desde el cuerpo. El hierro liberado por la destrucción de la hemoglobina es reutilizado por el cuerpo, y sólo cantidades mínimas se pierden con el crecimiento del pelo y las uñas, la descamación cutánea normal y el esfacelamiento gastrointestinal. El acúmulo puede ser el resultado de dosis repetidas, porque sólo se eliminan cantidades despreciables en las heces, bilis u orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El hierro dextrán está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al mismo, o con cualquier anemia que no sea ferropriva. Tampoco debe emplearse en animales con infecciones renales agudas, ni junto con suplementos de hierro orales.

Efectos adversos

Los fabricantes del hierro dextrán inyectable para su empleo en cerdos destacan que, en ocasiones, los animales pueden reaccionar después de la administración, con postración y debilidad muscular. Rara vez, la muerte puede ser el resultado de reacciones anafilactoideas. El hierro dextrán utilizado en cerdos nacidos de marranas deficientes en vitamina E/selenio puede ocasionar náusea, vómito y muerte repentina dentro de la hora de la inyección. Empleado IM en cerdos después de las 4 semanas de vida puede inducir coloración del tejido muscular.

Las dosis SC excesivas se relacionaron con el desarrollo de sarcomas en animales de laboratorio (conejos, ratones, ratas y hámsteres).

Seguridad en reproducción y lactancia

Las dosis altas pueden aumentar la incidencia de teratogenicidad y embriotoxicidad. Sólo utilizar en animales gestantes en las dosis recomendadas cuando sea necesario. En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

En la leche se excretan vestigios del producto sin metabolizar.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Según el tamaño de la dosis, las sobredosis inadvertidas pueden requerir tratamiento por quelación. Para mayores detalles, consúltese la monografía Sulfato ferroso sobre el empleo de la deferoxamina y otros tratamientos en la toxicidad del hierro.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben hierro, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

CLORANFENICOL. Debido a que el cloranfenicol puede demorar la respuesta a la administración de hierro, evitar su uso en pacientes con anemia por deficiencia de hierro.

Consideraciones de laboratorio

- Las dosis altas de hierro inyectable pueden poner el suero de color pardo, lo cual puede aumentar falsamente los valores de la bilirrubina y causar la disminución artificial de los valores del calcio en suero.
- Después de dosis altas de hierro dextrán, los valores del hierro sérico pueden no ser significativos hasta 3 semanas.

Posologías

CANINOS:

Para la anemia por deficiencia de hierro:

a) Hierro dextrán a 10-20 mg/kg 1 vez, seguido por la administración oral con sulfato ferroso (véase la monografía correspondiente) (Weiser, 1989b).

FELINOS:

Para la anemia por deficiencia de hierro:

- a) Para la profilaxis de la anemia ferropriva neonatal transitoria: 50 mg de hierro dextrán inyectable a los 18 días de vida (Weiser, 1989a).
- Para el tratamiento adyuvante junto con eritropoyetina: 50 mg, IM, cada 3-4 semanas (Cowgill, 2002).
- c) Para el tratamiento adyuvante junto con eritropoyetina en gatos que no pueden tolerar la administración oral de hierro: 50 mg, IM, cada 3-4 semanas (Hoskins, 2005b).

HURONES:

a) 10 mg/kg, IM, 1 vez por semana (Williams, 2000).

PORCINOS:

Para la prevención de la anemia por deficiencia de hierro en lechoncitos (de 1 a 3 días de edad):

 a) 100-150 mg de hierro elemental IM/animal (Instrucciones en el prospecto del producto; Ferrextran-100® – Fort Dodge).

Para el tratamiento de la anemia ferropriva en lechoncitos:

a) 100-200 mg de hierro elemental IM/animal. Puede repetirse en 10-14 días (Instrucciones en el prospecto del producto; *Ferrextran 100*® – Fort Dodge).

AVES:

Para la anemia por deficiencia de hierro o después de hemorragias:

- a) 10 mg/kg, IM; repetir en 7-10 días si el volumen celular aglomerado no se normaliza (Clubb, 1986).
- b) 10 mg/kg, IM; repetir a intervalos semanales (McDonald, 1989).

Controles

- Si está indicado: hemograma completo, índices eritrocitarios.
- Reacciones adversas.

Información al cliente

■ En cerdos, dar la inyección IM en la parte posterior del jamón.

Química/Sinónimos

El hierro dextrán es un complejo de oxihidróxido férrico y derivado dextrán parcialmente hidrolizado de bajo peso molecular. La formulación inyectable comercial se presenta como un líquido pardo oscuro algo viscoso, que es completamente miscible con agua o salina normal, y tiene un pH de 5,2-6,5.

El hierro dextrán también puede ser conocido como: complejo hierro-dextrán, Cosmofer®, DexFerrum®, Dexiron®, Driken®, Fercayl®, Ferrocel®, Ferroin®, Ferrum Hausmann®, Fexiron®, Imferdex®, Imferon® InFeD® e Infufer®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La formulación inyectable debe ser conservada a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar la congelación. Es fisicamente incompatible cuando se mezcla con clorhidrato de oxitetraciclina y sulfadiacina sódica.

Formas posológicas/Estado de aprobación/Tiempos de retiro

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Hierro dextrán (inyectable): 100 mg de hierro elemental/ml y 200 mg de hierro elemental/ml en frascos de 100 ml; hay varios laboratorios elaboradores y marcas comerciales; (productos de venta libre). Aprobado para su empleo en porcinos. No se requiere tiempo de retiro previo a la faena.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hierro dextrán (inyectable): 50 mg de hierro elemental/ml (como dextrán) en frascos monodosis de 1 ml y 2 ml; *InFeD*® (Schein); *DexFerrum*® (American Regent); (Rx).

HIOSCIAMINA, SULFATO DE

Levsin®

ANTICOLINÉRGICO ORAL E INVECTABLE

Consideraciones al recetar

- Anticolinérgico que puede ser útil para el tratamiento de los cuadros de hipermotilidad gastrointestinal, tales como el síndrome del colon irritable, o bradicardia en los perros.
- Poco uso en medicina veterinaria.
- Efectos adversos: pueden incluir midriasis, xerostomía, constipación, retención urinaria y xeroftalmía.

Usos/Indicaciones

Aunque no se usa con frecuencia en medicina veterinaria, la hiosciamina puede ser útil como una alternativa a otras drogas anticolinérgicas (como el glicopirrolato) para el tratamiento de la bradicardia o la hipermotilidad gastrointestinal (en cuadros de síndrome de intestino irritable) en perros. Podría ser útil para el tratamiento de la hipersalivación, los espasmos urinarios, los vómitos o para la reducción de las secreciones en el período perioperatorio, pero es poco lo que se sabe acerca de la seguridad y la eficacia cuando se emplean en dichas situaciones.

En las personas, la hiosciamina se usa, principalmente, por sus efectos en la reducción de la motilidad gastrointestinal o para disminuir las secreciones faríngeas, bronquiales y traqueales.

Farmacología

La hiosciamina es un agente anticolinérgico similar a la atropina, pero tiene efectos centrales y periféricos más potentes. Inhibe la acetilcolina en los tejidos inervados por los nervios posganglionares y músculos lisos que responden a la acetilcolina, pero que no tienen inervación colinérgica. No tiene acción sobre los ganglios autónomos. Los efectos farmacológicos incluyen reducciones relacionadas con la dosis en las secreciones, la motilidad de los tractos gastrointestinal y urinario, midriasis y aumento de la frecuencia cardíaca.

Farmacocinética

No se encontraron datos farmacocinéticos para las especies veterinarias. En las personas, la hiosciamina es absorbida con rapidez y casi por completo después de la administración oral o sublingual. Las formulaciones para uso oral con liberación extendida pueden tener algo reducida la biodisponibilidad oral. Se distribuye por todo el cuerpo, ingresa al SNC y cruza la placenta. La hiosciamina es hidrolizada en parte en el hígado a ácido trópico y tropina. La mayor parte de la droga es excretada sin cambios en la orina. La vida media de eliminación es 3,5 horas, aproximadamente; para el producto de liberación sostenida es de unas 7 horas (*Levsinex*®). La duración de la acción promedio en las personas es, aproximadamente, 4-6 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La hiosciamina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad a la droga. Los pacientes sensibles a un alcaloide de la belladona o un derivado pueden ser sensibles a otro.

Usar con cuidado en pacientes con disfunción renal, ya que la eliminación de la droga puede estar disminuida. El uso de anticolinérgicos debe ser considerado con cuidado en aquellos con taquiarritmias, enfermedades valvulares cardíacas o insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con miastenia gravis pueden tener su cuadro agravado con el uso concurrente de hiosciamina. Otras contraindicaciones para el uso de esta droga en las personas incluyen: glaucoma de ángulo estrecho o abierto, obstrucción intestinal, megacolon tóxico, atonía intestinal, colitis ulcerativa grave, uropatía obstructiva o hemorragia aguda.

Efectos adversos

Los efectos adversos pueden incluir midriasis, xerostomía, constipación, retención urinaria y xeroftalmía. Dosis más altas pueden causar efectos neurológicos centrales (somnolencia o excitación) o taquicardia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Hay información limitada sobre el uso de esta droga durante la preñez. Si bien la hiosciamina cruza la placenta, no se han llevado a cabo estudios reproductivos en los animales. Se han publicado dos estudios limitados en personas (322 y 281 mujeres embarazadas) que evalúan la seguridad de la hiosciamina durante la gestación. Uno de los estudios no mostró un aumento en el desarrollo de malformaciones congénitas, pero el otro puso en evidencia un ligero aumento de las malformaciones normalmente esperadas en los infantes. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los animales estudiados han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sólo se detectaron vestigios en la leche. Si bien no se han informado problemas, y no se puede descartar la existencia de riesgo para las crías, es probable que sea seguro para ser usado en pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} para la hiosciamina en ratas es 375 mg/kg. Una sobredosificación significativa en animales puede ser grave, y será necesa-

rio contactar con un centro de control de intoxicación animal. La toxicidad se manifiesta por medio de la intensificación y la prolongación de los efectos anticolinérgicos; los signos incluyen; aumento de la frecuencia cardíaca, efectos neurológicos centrales (cambios de conducta, depresión, convulsiones), retención urinaria, disminución de los sonidos y motilidad del intestino, y midriasis. Se debe considerar la realización de protocolos para disminuir la absorción oral, si la sobredosificación fue reciente. Graves efectos anticolinérgicos pueden ser tratados con fisostigmina o neostigmina, pero se ha sugerido hacerlo sólo bajo la guía de un centro de control de intoxicación animal. En las personas, el delirio y la excitación han sido tratados con pequeñas dosis de barbitúricos de corta acción o con benzodiacepinas. La hiosciamina puede ser removida por hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben hiosciamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS que contienen magnesio, aluminio o sales de calcio. Pueden interferir con la absorción de la hiosciamina.
- OTROS ANTICOLINÉRGICOS (atropina, glicopirrolato, etc.).
 Pueden ocurrir acciones aditivas y efectos adversos.
- ANTIHISTAMÍNICOS DE 1ª GENERACIÓN (por ej., difenhidramina). Pueden ocurrir efectos adversos y acciones aditivas.
- AGENTES PROCINÉTICOS (por ej., cisaprida, metoclopramida). La hiosciamina puede contrarrestar sus efectos.

Consideraciones de laboratorio

No se han observado interacciones de este tipo con la hiosciamina.

Posologias

CANINOS:

Nota: se asume que las siguientes dosis son para las formulaciones de liberación inmediata. Es posible que las tabletas o las cápsulas de liberación extendida sean efectivas reduciendo la frecuencia de dosificación, en particular en los perros grandes, pero no hay datos al respecto.

- a) Para el síndrome del colon irritable: 0,003-0,006 mg/kg, oral, 2-3 veces por día (Leib, 2005).
- b) Para el manejo a largo plazo de los pacientes sintomáticos con enfermedad del nódulo sinusal: 0,003-0,006 mg/kg, oral, cada 8 horas (Smith, 2005).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (por ej., frecuencia cardíaca o dificultades en la defecación o la micción).

Información al cliente

Contactar con el veterinario, si el paciente tiene dificultades en la micción o la defecación, ojos secos, dificultades para deglutir, o muestra cambios de conducta o actividad.

Química/Sinónimos

El sulfato de hiosciamina es una amina terciaria que se presenta como un polvo cristalino o cristales blancos e inodoros. Un gramo es soluble en 0,5 ml de agua o 1 ml de alcohol. Es casi insoluble en éter.

La hiosciamina puede también ser conocida como: daturin, duboisina, tropina-L-tropato. Las marcas internacionales comerciales incluyen *Egazil Duretter*® y *Neo-Allospasmin*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que se indique lo contrario, los productos orales con sulfato de hiosciamina deben ser almacenados a temperatura ambiente en envases herméticos protegidos de la acción de la luz. El producto inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente y protegido de la congelación.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno como ingrediente único.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hiosciamina (tabletas): 0,125 mg y 0,15 mg; *Anaspaz*® (Ascher), *ED5PAZ*® (Edwards), *Levsin*® (Schwarz), *Cystospaz*® (PolyMedica); genérico; (Rx).

Hiosciamina (tabletas de desintegración oral): 0,125 mg y 0,25 mg; *Neosol*® (Breckenridge), *NuLev*® (Schwarz), *Symax FasTab*® (Capellon), *Mar-Spas*® (Marnel); (Rx).

Hiosciamina (tabletas sublinguales): 0,125 mg; Levsin-SL® (Schwarz), Symax-SL (Capellon); (Rx).

Hiosciamina (tabletas de liberación extendida/sostenida): 0,375 mg; *Levbid*® (Schwarz); *Symax-SR*®; genérico; (Rx).

Hiosciamina (cápsulas de liberación extendida): 0,375 mg; Levsinex® (Schwarz); genérico; (Rx).

Hiosciamina (solución oral): 0,125 mg/ml en frascos de 15 ml; Levsin Drops® (Schwarz); genérico; (Rx).

Hiosciamina (elixir oral): 0,025 mg/ml (0,125 ml/5ml) en frascos de 473 ml; *Levsin*® (Schwarz); genérico; (Rx).

Hiosciamina (spray oral): 0,125 mg/disparo en frascos con 30 ml; *IB-Stat*® (InKline); (Rx).

Hiosciamina (inyectable): 0,05 mg/kg en ampollas de 1 ml y frascos multidosis de 10 ml; *Levsin*® (Schwarz); (Rx).

IBAFLOXACINA

Ibaflin®

ANTIBIÓTICO FLUOROQUINOLONA DE USO ORAL

Consideraciones al recetar

- ► Antibiótico tipo fluoroquinolona para uso oral en perros y gatos, principalmente en Europa (no disponible en los EE.UU.); la formulación oral es un gel que viene en una jeringa marcada.
- Similar a otras fluoroquinolonas de uso veterinario, pero puede no ser efectiva contra Pseudomonas.
- Efectos adversos: pueden incluir diarrea/heces blandas, vómitos, somnolencia, anorexia y salivación.
- No hay indicación como causa de toxicidad ocular en gatos.

Usos/Indicaciones

La ibafloxacina en perros y gatos se utiliza para el tratamiento de infecciones susceptibles a la droga. Está autorizada (en el Reino Unido) para el tratamiento en perros con infecciones dérmicas (piodermias superficial y profunda, heridas, abscesos) y en los gatos para el tratamiento de las infecciones dérmicas (infecciones de tejidos blandos, heridas, abscesos) y para infecciones del tracto respiratorio superior causadas por bacterias susceptibles. La ibafloxacina también puede ser útil en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en los perros.

Farmacología/Acciones

La ibafloxacina es una fluoroquinolona bactericida y actúa inhibiendo la ADN-girasa de la bacteria (una topoisomerasa tipo II) lo que impide el enrollamiento y la síntesis del ADN. Tiene un espectro de actividad similar al de otros agentes disponibles en el comercio (Enterobacteriacea, Staphylococcus spp), pero no es muy efectivo contra Pseudomonas spp, Streptococcus spp o Proteus mirabilis.

Los principales metabolitos de la ibafloxacina, la 8-hidroxi-ibafloxacina y la 7-hidroxi-ibafloxacina, son también activos (pero menos que la ibafloxacina) y contribuyen con la eficacia global de la droga.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad oral es del 70-80%, aproximadamente, y alcanza los niveles máximos en 1,5 horas después de la administración. A 15 mg/kg, la concentración máxima (Cmax) fue 6 μ g/ml; el volumen de distribución en estado estable fue 1,1 L/Kg. Se presume que la ibafloxacina se metaboliza en el hígado en, al menos, 2 metabolitos (8-hidroxi-ibafloxacina y 7-hidroxi-ibafloxacina). Ambos metabolitos han mostrado ser activos pero menos que el compuesto original. La eliminación ocurre tanto por la orina como por materia fecal, como droga sin modificar y como metabolitos glucuronidados. La depuración total es 8,7 ml/kg/min y la vida media de eliminación es 5,2 horas.

En los gatos, la ibafloxacina se absorbe con rapidez posadministración oral. Después de la administración junto con alimento, los niveles máximos ocurren en unas 2-3 horas. La presencia de alimento demora ligeramente la absorción, pero los niveles máximos son el doble, y hay un aumento del área bajo la curva cuando se lo compara con la administración en ayuno. Los gatos parecen metabolizar y eliminar la ibafloxacina en forma similar a los perros; con la administración repetida, los gatos (a diferencia de los perros) muestran un significativo aumento del área bajo la curva y de la concentración máxima, tanto de la droga original como de los metabolitos activos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En el Reino Unido, el prospecto hace mención a que, para la mayoría de las razas, su uso está contraindicado en perros de menos de 8 meses de edad y en razas gigantes hasta los 18 meses de edad. Está contraindicada en gatos con menos de 8 meses de edad. También en perros y gatos con hipersensibilidad conocida a las quinolonas. Se menciona que el producto sólo debe usarse basándose en pruebas de susceptibilidad (antibiograma).

Efectos adversos

Los efectos adversos informados en perros y gatos incluyen diarrea, heces blandas, vómitos, somnolencia, anorexia y salivación. Estos hallazgos son leves y transitorios, y se producen con baja frecuencia. No hay informes acerca de la toxicidad ocular asociada con la ibafloxacina en gatos.

En los perros, otras quinolonas han causado (con poca frecuencia) elevación de las enzimas hepáticas, ataxia, convulsiones, depresión, letargo o nerviosismo; estos efectos también podrían ocurrir con la ibafloxacina.

Seguridad en reproducción y lactancia

El prospecto del producto comercializado en el Reino Unido menciona que la ibafloxacina puede ser usada durante la preñez en los perros, pero que no se ha establecido la seguridad del uso en gatas preñadas, o en gatas y perras lactantes.

Después de su administración en cabras, la ibafloxacina se detectó en la leche sólo en muy escasa cantidad.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica para la ibafloxacina. Es poco probable que una sobredosis aguda provoque signos más importantes que anorexia o vómitos, pero los efectos adversos antes enunciados podrían ocurrir. Si ocurre una sobredosificación en gatos, se recomienda llevar a cabo un control oftalmológico. En los perros, una dosis de 75 mg/kg/día (5 veces la recomendada) fue, aparentemente, bien tolerada; los gatos que recibieron hasta 75 mg/kg/día manifestaron salivación y vómitos.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas asociadas con otras fluoroquinolonas podrían producirse también con la ibafloxacina. El prospecto hace mencióna que la ibafloxacina no debe ser usada con **AINE** en los perros con antecedentes de convulsiones. Otras interacciones medicamentosas con las fluoroquinolonas orales incluyen:

■ ANTIÁCIDOS O SUPLEMENTOS QUE CONTENGAN CATIONES (hierro, cinc, magnesio, aluminio, calcio). Pueden unirse a la ibafloxacina e impedir su absorción.

- CICLOSPORINA. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la nefrotoxicidad de la ciclosporina (usada por vía sistémica).
- NITROFURANTOÍNA. Puede antagonizar la actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas; no se recomienda su uso concomitante.
- SUCRALFATO. Puede inhibir la absorción de la ibafloxacina; separar la administración de las 2 drogas por un lapso de al menos 2 horas.
- TEOFILINA. La ibafloxacina puede aumentar los niveles sanguíneos de teofilina.

Consideraciones de laboratorio

No se ha observado nada de interés.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) Usando el gel oral al 3% para las indicaciones autorizadas (en perros, infecciones dérmicas; en gatos, infecciones dérmicas y del tracto respiratorio): 15 mg/kg, oral, 1 vez al día. La jeringa debe ser ajustada a la dosis calculada por medio del anillo de regulación (tiene un giro de paso de 0,5 ml en las jeringas de 15 ml). Dar la droga junto con alimento. La duración del tratamiento depende de la naturaleza y la gravedad de la infección. Por lo general, un curso de 10 días es suficiente, pero puede ser extendido hasta que se considere que la respuesta es adecuada. Reconsiderar el tratamiento, si no se ve una respuesta clínica después de 5 días. En los casos de piodermia profunda, reconsiderar el tratamiento si no se ve una mejoría suficiente en 21 días (Información en el prospecto del producto; *Ibaflin*® – Intervet, Reino Unido).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos: gastrointestinales (vómitos, hipersalivación, diarrea, anorexia).

Información al cliente

- Darla en el momento de la alimentación.
- Contactar al veterinario si los vómitos, la diarrea y la falta de apetito persisten o son graves.
- Administrar la droga, respetando el tiempo de tratamiento indicado por el veterinario, aún cuando el paciente parezca estar bien.

Química/Sinónimos

La ibafloxacina es una fluoroquinolona con un peso molecular de 275,28 y está disponible en el comercio como una mezcla racémica.

La ibafloxacina también puede ser conocida como S-25030 o Ibaflin®.

Almacenamiento/Estabilidad

El gel oral debe ser almacenado a una temperatura de no más de 25 °C. Una vez abierto, se recomienda que la jeringa sea usada dentro de las siguientes 8 semanas. Luego de completado el curso del tratamiento, descartar el producto no usado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en los EE.UU.

En el Reino Unido hay un gel oral con 30 mg de ibafloxacina por cada gramo de gel (30,9 mg/ml de gel) en jeringas de 15 ml, con

regulación del anillo dosificador cada 0,5 ml, autorizado para su uso en perros y gatos; también se encuentra en otros varios países de la Unión Europea; *Ibaflin*® (Intervet); (Rx).

Según la disponibilidad en el mercado, también se puede contar con un producto gel oral al 7,5%, en tabletas de 30 mg, 150 mg, 300 mg y 900 mg, para uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

IFOSFAMIDA

Ifex®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Agente alquilante que puede ser útil en el tratamiento de linfomas y sarcomas en perros y gatos.
- Es muy poca la experiencia clínica en veterinaria hasta el momento.
- Puede ser muy tóxica (mielosupresión, nefrotoxicidad, toxicidad vesical, neurotoxicidad, gastrointestinal, etc.).
- Se debe administrar con diuresis de salina y un agente protector de vejiga urinaria (mesna).

Usos/Indicaciones

En los animales pequeños, la ifosfamida puede ser útil como parte de protocolos para varias neoplasias. El tratamiento de linfomas y sarcomas de partes blandas con ifosfamida en animales pequeños ha sido investigado en cierta extensión; se ha demostrado cierto grado de eficacia.

En las personas, la ifosfamida se utiliza en diversos protocolos para neoplasias testiculares, sarcomas de partes duras y blandas, cáncer vesical, pulmonar, cervical y ovárico, y algunos tipos de linfomas.

Farmacología/Acciones

La ifosfamida parece actuar como otros agentes alquilantes. Sus metabolitos activos interfieren con la replicación del ADN y transcripción del ARN, con lo cual se altera la función de los ácidos nucleicos. Es una droga inespecífica de fase.

Farmacocinética

Como la ifosfamida es una prodroga y no tiene actividad farmacológica, debe ser biotransformada en metabolitos activos. La farmacocinética es muy compleja y no se comprende del todo. Si bien normalmente se administra por la vía IV, tiene buena absorción posterior a la inyección SC o la administración oral; la biodisponibilidad por tales vías es del 90% o mayor. La droga y sus metabolitos tienen amplia distribución, e ingresan en el hueso y el sistema nervioso central (SNC). La ifosfamida es convertida en sus metabolitos, principalmente, mediante vías oxidativas presentes en el hígado y, en menor extensión, el pulmón. Luego, es catalizada (principalmente en las células) en el agente alquilante activo primario, ifosfamida mostaza. La droga y sus metabolitos se excretan, sobre todo, a través de los riñones hacia la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debido a su toxicidad, la ifosfamida sólo debe ser empleada por profesionales con experiencia en el uso de agentes citotóxicos y que puedan controlar los efectos del tratamiento en forma adecuada. La ifosfamida está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga, o en aquellos con grave mielosupresión o cistitis hemorrágica activa. Debe ser usada con mucho cuidado en pacientes con deterioro de la función renal.

La ifosfamida debe emplearse junto con mesna para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica.

Efectos adversos

El uso de la ifosfamida se asocia con el desarrollo de mielosupresión relacionada con la dosis; el nadir para el recuento de neutrófilos se produce, por lo general, a los 5-7 días del tratamiento, pero se puede demorar (14-21 días) con las dosis repetidas. En gatos, este nadir se puede observar a los 7 u 8 días. Las plaquetas también pueden verse afectadas en forma significativa. La ifosfamida puede lesionar el epitelio de la vejiga urinaria y causar nefrotoxicidad con las resultantes anormalidades electrolíticas. La nefrotoxicidad se focaliza, sobre todo, en los túbulos proximales y distales, pero pueden producirse efectos glomerulares. Para disminuir la incidencia de toxicidad renal y vesical, se indica la diuresis con solución salina (véase Posologías) y la administración concurrente de mesna para disminuir la toxicidad sobre el epitelio de la vejiga urinaria. Sin embargo, existe riesgo de edema pulmonar por sobrecarga de volumen, de manera particular, con pacientes que ya padecen enfermedad cardíaca. Otros efectos adversos que pueden presentarse incluyen: reacciones de hipersensibilidad, náuseas, vómitos (en particular durante la infusión), neurotoxicidad (somnolencia a confusión, coma, encefalopatía), alopecia y anormalidades en los estudios de función hepática.

La administración de mesna con ifosfamida reduce en forma significativa la incidencia y la gravedad de la cistitis hemorrágica y la hematuria. Interactúa con los metabolitos de la droga que inducen la toxicidad. Como el mesna es hidrofílico, no ingresa en la mayoría de las células, y por lo tanto, no parece tener mayor impacto sobre la eficacia antitumoral de la ifosfamida. El mesna no previene ni reduce la incidencia de otros efectos adversos relacionados con la ifosfamida (por ej., mielosupresión, efectos gastrointestinales, neurotoxicidad y nefrotoxicidad).

Similar a otras drogas citotóxicas, la ifosfamida debe ser manipulada y descartada en forma adecuada.

Seguridad en reproducción y lactancia

En mujeres embarazadas, la ifosfamida es designada por la FDA como droga de clase D. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.) Los efectos teratogénicos y fetotóxicos fueron demostrados con las dosis usuales en pacientes humanos y animales de laboratorio.

La ifosfamida se excreta en leche materna. Si esta droga se utiliza en madres lactantes, se debe considerar el uso de sustitutos lácteos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es limitada la información disponible sobre las sobredosis agudas. Es de esperar que la toxicidad sea la exacerbación de los efectos adversos observados con las dosis usuales. No se conoce un antídoto específico (incluyendo mesna); el tratamiento es de sostén. La administración de azul de metileno (50 mg en solución acuosa al 1-2%, IV, durante 5 minutos) fue sugerida para tratar la encefalopatía inducida por la ifosfamida en las personas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ifosfamida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BENZODIACEPINAS. En un estudio en el que ratones recibieron benzodiacepinas (diazepam, clordiazepóxido, oxazepam) antes de recibir ifosfamida evidenciaron un aumento de la concentración de ifosfamida activa y mayor toxicidad a la droga; no se ha determinado la importancia clínica para las personas (ni para los perros ni los gatos).
- CISPLATINO. La ifosfamida puede aumentar la ototoxicidad y la nefrotoxicidad inducidas por el cisplatino.
- OTRAS DROGAS MIELOSUPRESORAS (por ej., otros agentes antineoplásicos, cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina). El uso de otras drogas mielosupresoras puede causar una mielosupresión aditiva cuando se emplean junto con ifosfamida.

Consideraciones de laboratorio

No se registraron interacciones o consideraciones específicas del laboratorio.

Posologías

CANINOS:

a) Para el tratamiento de linfomas y sarcomas de partes blandas: administrar solución salina, IV, a 18,3 ml/kg/hora durante 6 horas. Administrar la ifosfamida a 350 mg/m2 (si el paciente pesa menos de 10 kg), 375 mg/m2 (si pesa más de 10 kg), por vía IV, durante los segundos 30 minutos de la infusión de 6 horas. Administrar el mesna en una dosis del 20% de la dosis de ifosfamida, como bolo IV al comienzo de la infusión IV, y de nuevo a las 2 y 5 horas después de dar la ifosfamida. Repetir cada 3 semanas (Brewer, 2003).

FELINOS:

- a) Para el tratamiento de linfomas y sarcomas de partes blandas: administrar solución salina IV a 18,3 ml/kg/hora durante 6 horas. Administrar la ifosfamida a 350-500 mg/m², IV, durante los segundos 30 minutos de la infusión de 6 horas. El mesna es administrado a una dosis del 20% de la dosis de la ifosfamida, como bolo IV al comienzo de la infusión IV, y de nuevo a las 2 y 5 horas después de la ifosfamida. Repetir cada 3 semanas (Brewer, 2003).
- Para sarcomas: 900 mg/m² (con mesna y diuresis salina), IV, cada 3 semanas (Smith, 2003a).

Controles

- Hemograma completo con recuento plaquetario (basal y antes de cada nueva dosis).
- Función renal con electrólitos (basal y antes de cada nueva dosis).
- Análisis de orina (basal y periódico).
- Función hepática (basal y periódica).
- Otros efectos adversos (sobrecarga de volumen/edema pulmonar, neurotoxicidad, toxicidad gastrointestinal).
- Eficacia.

Información al cliente

- Los propietarios deben comprender la naturaleza experimental del empleo de la ifosfamida en perros o gatos, y aceptar la posibilidad de efectos adversos graves asociados con su administración.
- El propietario debe ser instruido para evitar el contacto con la saliva (u orina) del animal durante al menos 24 horas luego de la administración.

Química/Sinónimos

La ifosfamida, un agente alquilante estructuralmente relacionado con la ciclofosfamida, se presenta como un polvo cristalino blanco, con punto de fusión de 40 °C. Es libremente soluble en agua y muy soluble en alcohol. Una solución al 10% en agua tiene un pH entre 4 y 7.

La ifosfamida también puede ser conocida como: MJF-9325, NSC-109724, Z-4942, Asoifos®, Cuantil®, Duvaxan®, Fentul®, Holoxan®, Holaxane®, Ifex®, IFO-cell®, IFX®, Ifocris®, Ifolem®, Ifomida®, Ifos®, Ifosmixan®, Ifoxan®, Mitoxana®, Seromida® o Troxanol®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para inyección debe ser conservado a 20-25 °C. Se lo debe proteger de temperaturas mayores de 30 °C, porque la droga se puede licuar a más de 35 °C. Reconstituido con agua estéril o bacteriostática para inyección, la solución es estable durante 24 horas bajo refrigeración. (Nota: una referencia destaca que el agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico produjo turbidez en concentraciones de ifosfamida mayores de 60 mg/ml. Esta incompatibilidad no ocurrió con agua bacteriostática conteniendo parabenos.) La droga reconstituida es compatible con dextrosa al 5% en agua, solución salina normal o solución lactada de Ringer, y es estable hasta 24 horas cuando se refrigera. La ifosfamida es compatible y estable cuando se mezcla con mesna en dextrosa al 5% en agua o solución lactada de Ringer.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ifosfamida (polvo): 1 g para infusión IV en frascos monodosis (con mesna 200 mg ampolla); y 3 g para infusión IV en frascos monodosis (con mesna 400 mg ampolla); *Ifex*® (Mead Johnson Oncology); *Ifosfamide*® (American Pharmaceutical Partners); (Rx).

Imidacloprid — Véase, Apéndice, Agentes dermatológicos, Antiparasitarios de uso tópico.

IMIDOCARB, DIPROPIONATO DE

Imizol®

ANTIPROTOZOÁRICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Agente antiprotozoario de utilidad contra Babesia y parásitos relacionados.
- ▶ Contraindicaciones: pacientes expuestos a drogas inhibidoras de la colinesterasa (por ej., piridostigmina), pesticidas o sustancias químicas.
- Cautela ante deterioro de la función pulmonar, hepática o renal. No se ha establecido la seguridad para su uso en cachorros o animales gestantes, lactantes o reproductores.
- ▶ Efectos adversos: los más comunes son el dolor durante la inyección y signos colinérgicos leves (salivación, goteo nasal y episodios breves de vómito). Con menor frecuencia se pueden observar: jadeo, diarrea, inflamación en el sitio de inyección (rara vez ulceración) e inquietud.
- ▶ No administrar por vía IV.

Usos/Indicaciones

El imidocarb está aprobado para tratar las infecciones con *Babesia canis* (babesiosis) en perros, pero también puede resultar eficaz contra *Ehrlichia canis* en esta especie. Asimismo, puede ser de beneficio en el tratamiento de la babesiosis y parasitosis relacionadas en varios animales domésticos y exóticos.

El imidocarb parece ser más efectivo contra *B. canis* que contra *B. gibsoni*.

Farmacología/Acciones

Se piensa que el imidocarb actuaría combinándose con el ADN de los organismos susceptibles, con lo cual desenrolla y desnaturaliza los ácidos nucleicos. Se cree que este daño en el ADN inhibe la reparación y la multiplicación de las células.

Farmacocinética

Sin información específica para esta droga.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No utilizar imidocarb en pacientes expuestos a drogas inhibidoras de la colinesterasa, pesticidas o sustancias químicas. Según el fabricante, se deben considerar los riesgos vs los beneficios antes de tratar a perros con disfunción pulmonar, hepática o renal. Los burros parecen ser sensibles a los efectos tóxicos de este producto.

Efectos adversos

Los observados con mayor frecuencia en el perro incluyen el dolor durante la inyección y signos colinérgicos leves (salivación, goteo nasal y episodios breves de vómito). Menos comunes son el jadeo, diarrea, inflamación en sitio de inyección (rara vez ulceración) e inquietud. Con poca frecuencia, se produjeron necrosis tubular renal o hepática grave. El imidocarb se asoció con mayor incidencia de formación tumoral en ratas.

Los caballos medicados con dosis elevadas (4 mg/kg) experimentaron lagrimeo, sudoración y secreción nasal serosa durante 30 minutos después del tratamiento.

No administrar por vía IV.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se estableció la seguridad en cachorros, animales gestantes, lactantes o reproductores.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los perros que recibieron una dosis de 9,9 mg/kg (1,5 veces la dosis establecida) demostraron signos de daño hepático (ligero incremento de enzimas), dolor y tumefacción en el sitio de inyección, y vómito. Las sobredosis o toxicidad crónica pueden presentarse con signos colinérgicos (vómito, debilidad, letargo, salivación) o cambios adversos en la función del hígado, riñón, pulmón o intestino. El tratamiento con atropina puede ser de utilidad para tratar los signos colinérgicos asociados con el imidocarb.

La DL50 en caballos es de 16 mg/kg.

Interacciones medicamentosas

El fabricante advierte no usar imidocarb en pacientes expuestos a drogas inhibidoras de la colinesterasa, pesticidas o químicos.

Consideraciones de laboratorio

■ Las inyecciones IM pueden causar un aumento significativo de la creatina cinasa (CK).

Posologias

CANINOS:

Para el tratamiento de la babesiosis:

- a) 6,6 mg/kg, IM o SC; repetir dosis en 2 semanas (Prospecto del producto; *Imizol*® – Schering).
- b) 5-6,6 mg/kg, IM o SC; repetir en 14 días o 7,5 mg/kg, IM o SC, 1 vez. Una sola dosis de 6 mg/kg al día siguiente de una dosis de diminaceno a 3,5 mg/kg también ha mostrado "limpiar" la infección (Taboada y Lobetti, 2006).

Para el tratamiento de la ehrlichiosis:

Nota: un estudio (Eddlestone, Neer y col., 2005) demostró que <u>el imidocarb no</u> fue efectivo (solo) para eliminar *Ehrlichia canis* de la sangre en perros bajo infección experimental.

- a) 5 mg/kg, IM o SC, y repetir en 14-21 días; o 5 mg/kg, IM, y repetir en 84 días (Greene y Watson, 1998).
- b) En casos particularmente graves, imidocarb 5 mg/kg, SC (en 1 o 2 inyecciones separadas por 15 días) con doxiciclina 10 mg/kg/día durante 28 días (Sainz, 2002).

Para el tratamiento de la hepatozoonosis (H. canis):

 a) 5 mg/kg, IM o SC; cada 14 días hasta que desaparezca la parasitemia. Por lo general, 1-2 inyecciones son suficientes (Macintire, 1999).

FELINOS:

Para el tratamiento del Cytauxzoon felis:

- a) 5 mg/kg, IM, cada 2 semanas (Lappin, 2000).
- b) 2-5 mg/kg, IM; por lo general, se repite a los 7 días después de la dosis inicial. La eficacia no está probada. Los efectos colinérgicos pueden ser mitigados por la administración previa de atropina. También se debe dar un tratamiento de soporte (líquidos IV, heparina profiláctica, cuidados nutricionales/de enfermería, analgesia y, posiblemente, transfusión) (Cohn, 2006).
- 5 mg/kg, IM, 1 vez y a los 14 días más tarde (Greene, Meinkoth y col., 2006).

Para el tratamiento de hemobartonelosis recurrente (*Mycoplasma haemofelis*, *Mycoplasma haemominutum*):

 a) Se prefiere la doxiciclina, pero en los gatos intolerantes a dicha droga, las siguientes alternativas pueden ser efectivas: el imidocarb puede ser usado a 5 mg/kg, IM o SC, cada 14 días hasta poder mantener un VCA normal. Otra opción terapéutica incluye la administración de enrofloxacina 5 mg/kg, oral por día, o marbofloxacina 2,75 mg/kg, oral, por día. (Lappin, 2002b; Lappin, 2006c).

EQUINOS:

Para el tratamiento de la piroplasmosis equina (*Babesia caballi*, *Babesia equi*):

a) 2,2 mg/kg, IM, permite, en general, establecer la remisión sintomática. Para eliminar *B. caballi* inyectar 2 mg/kg, IM, 1 vez por día durante 2 días. La *B. equi* es de erradicación más engorrosa; se comunicaron algunos resultados favorables con imidocarb administrado a una dosis de 4 mg/kg, IM, a intervalos de 72 horas, por 4 aplicaciones (Sellon, 2004).

OVINOS:

Para el tratamiento de la babesiosis:

a) 1,2 mg/kg, IM; repetir en 10-14 días (McHardy, Woolon y col., 1986).

Controles

- Eficacia.
- Perfil de efectos adversos.

Ouímica/Sinónimos

El dipropionato de imidocarb es una diamidina de la serie carbanalida de compuestos antiprotozoarios.

El imidocarb también es conocido como: 4A65 (clorhidrato de imidocarb) e *Imizol*®.

Almacenamiento/Estabilidad

La forma inyectable debe ser almacenada entre 2-25 °C y protegida de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Imidocarb, dipropionato de (para inyección IM o SC): a 120 mg/ml en frascos multidosis de 10 ml; *Imizol*® (Schering-Plough); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

IMIPENEM-CILASTATINA SÓDICA

Primaxin®

ANTIBIÓTICO CARBAPENEM

Consideraciones al recetar

- ▶ Combinación de antibiótico de amplio espectro/ inhibidor de enzima desactivante, empleada para infecciones graves en las que se desea un sólo agente.
- ▶ Contraindicaciones/Precauciones: pacientes hipersensibles al producto u otros beta-lactámicos, pacientes con deterioro de la función renal (se puede requerir el ajuste de la dosis), alteraciones neurológicas centrales (por ej., convulsiones, trauma craneano).
- ▶ Efectos adversos: efectos digestivos, neurotoxicidad (convulsiones, temblores), hipersensibilidad y reacciones a la infusión (tromboflebitis).
- ▶ Las infusiones IV rápidas pueden causar toxicidad gastrointestinal u otros efectos indeseables. Rara vez: anormalidades en pruebas de función hepática o renal; hipotensión o taquicardia.
- Hay formulaciones diferentes para uso IM o IV.
- Muy costosa.

Usos/Indicaciones

El imipenem puede ser de utilidad en medicina equina o de animales pequeños para tratar infecciones graves en las que otros antibióticos menos costosos son ineficientes o tienen perfiles de efectos adversos inaceptables.

Farmacología/Acciones

Esta combinación fija de un antibiótico carbapenem (imipenem) y un inhibidor (cilastatina) de la dehidropeptidasa I (DHP I) tiene un muy amplio espectro de actividad. En general, el imipenem es considerado un agente bactericida, pero puede ser bacteriostático contra ciertas bacterias. Tiene afinidad y se une a la mayoría de los sitios proteicos ligadores de penicilina, con lo cual inhibe la síntesis de la pared celular microbiana.

El imipenem tiene actividad contra una amplia variedad de bacterias, como cocos aeróbicos grampositivos (incluyendo cierta actividad bacteriostática contra enterococos), bacilos aeróbicos grampositivos (incluyendo actividad bacteriostática contra Listeria), bacterias aeróbicas gramnegativas (Haemophilus, Enterobacteriaceae, muchas cepas de Pseudomonas aeruginosa) y anaerobios (incluyendo algunas cepas de Bacteroides).

El imipenem no es eficaz para tratar infecciones causadas por estafilococos resistentes a la meticilina o cepas resistentes del Enterococcus faecium.

La cilastatina inhibe el metabolismo del imipenem por parte de la DHP I localizada sobre el ribete en cepillo de las células tubulares renales. Esto cumple dos funciones: permite mayores niveles urinarios y también puede proteger contra la necrosis tubular proximal que puede suceder cuando se utiliza imipenem solo.

Farmacocinética

Ninguna de las 2 drogas se absorben de manera apreciable a través del tubo digestivo y, por lo tanto, se las administra por una vía parenteral. La biodisponibilidad después de la inyección IM es de, aproximadamente, el 95% para el imipenem y del 75% para la cilastatina. En los perros, la biodisponibilidad del imipenem después de la inyección SC es completa. El imipenem tiene amplia distribución corporal, con la excepción del líquido cefalorraquídeo. Atraviesa la placenta y se distribuye en la leche. Cuando se administra con cilastatina, el imipenem es eliminado mediante mecanismos renales y extrarrenales. Cerca del 75% de una dosis se excreta en la orina y el 25% se elimina mediante mecanismos extrarrenales desconocidos. La vida media en pacientes con función renal normal varía entre 1 y 3 horas, en promedio. En los caballos, el tiempo de eliminación promedio es de 70 minutos; en los perros este tiempo es de 60 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los posibles riesgos vs los beneficios deben ser cuidadosamente considerados antes de utilizar imipenem/cilastatina en pacientes hipersensibles al producto u otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., penicilinas, cefalosporinas, porque puede haber reactividad cruzada parcial), en pacientes con deterioro funcional renal (se puede necesitar la disminución de la dosis o prolongar el tiempo entre ellas) o en pacientes con alteraciones neurológicas centrales (por ej., convulsiones, trauma craneano), porque aumenta la probabilidad de presentación de efectos adversos sobre el SNC.

Efectos adversos

Los posibles efectos adversos comprenden: efectos gastrointestinales (vómito, anorexia, diarrea), toxicidad sobre el SNC (convulsiones, temblores), hipersensibilidad (prurito, fiebre a anafilaxis) y reacciones a la infusión (tromboflebitis; las infusiones IV aceleradas pueden causar toxicidad gastrointestinal u otros efectos indeseables).

Rara vez, pueden encontrarse aumentos transitorios del nitrógeno ureico sérico o de la creatinina sérica, o de los valores hepáticos (AST, ALT, fosfatasa alcalina), así como también hipotensión o taquicardias.

Seguridad en reproducción y lactancia

Si bien no se notaron efectos teratogénicos en los estudios animales, el empleo seguro durante la preñez no se estableció con firmeza. En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Aunque el imipenem ingresa en la leche, no se notaron efectos adversos atribuibles a esta droga en las crías.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La información disponible es limitada. La DL₅₀ de la proporción imipenem: cilastatina (1:1) en ratones y ratas es de, aproximadamente, 1 g/kg/día. Las sobredosis agudas deben manejarse deteniendo la terapia e implementando medidas de sostén y sintomáticas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben imipenem-cilastatina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ AMINOGLUCÓSIDOS. Pueden producirse efectos aditivos o sinergismo cuando los aminoglucósidos se agregan al tratamiento con imipenem-cilastatina, en particular contra enterococos, *Staphylocoocus aureus* y *Listeria monocytogenes*. Aparentemente, no hay sinergismo ni antagonismo cuando se usa la combinación contra Enterobacteriaceae, incluida la *Pseudomonas aeruginosa*.

- ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS. Puede ocurrir antagonismo cuando se usa en combinación con otros antibióticos beta-lactámicos contra varias Enterobacteriaceae (incluyendo muchas cepas de Pseudomonas aeruginosa y algunas cepas de Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter y Morganella); no está clara la importancia clínica de esta interacción, pero hasta el presente no se recomienda el uso de imipenem junto con otros antibióticos beta-lactámicos.
- CLORANFENICOL. Puede antagonizar los efectos antibacterianos del imipenem (evidencia in vitro).
- PROBENECIDA. Puede aumentar las concentraciones y la vida media de eliminación de la cilastatina, pero no del imipenem; no se recomienda el uso concomitante.
- TRIMETOPRIMA/SULFA. Puede ocurrir sinergismo contra Nocardia asteroides cuando el imipenem se usa en combinación con trimetoprima/sulfa.

Consideraciones de laboratorio

■ El imipenem puede causar resultados falsos positivos en la detección de glucosuria, cuando se emplea el método de la solución de sulfato cúprico (por ej., Clinitest®), la solución de Benedict o la solución de Fehling. Las determinaciones enzimáticas basadas en la glucosa oxidasa no se ven afectadas (por ej., Tes-Tape®, Clinistix®).

Posologías

586

Nota: cuando se administra por vía IM, el fabricante recomienda agujas calibre 21 (IM profunda) con aspiración para evitar la inyección IV.

CANINOS Y FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 5-10 mg/kg cada 8 horas IV, SC o IM (la forma IM es diferente) (Aucoin, 2002b).
- b) 2-5 mg/kg cada 8 horas (Lappin, 1997).
- c) 5-10 mg/kg, IV (administrar durante 30 minutos), cada 6 horas o IM cada 6 horas (mezclada con lidocaína al 1% para reducir el dolor). Nota: no se pueden intercambiar las formulaciones IV e IM (Trepanier, 1999).
- d) Para infecciones tisulares: 3-7,5 mg/kg, IV, SC o IM cada 4-6 horas durante 3-5 días; para sepsis con microorganismos más resistentes, administrar 5 mg/kg, IV, cada 4 horas (la resistencia bacteriana multidroga puede requerir un intervalo de dosificación de 2 horas) durante 3-5 días (Greene, Hartmann y col., 2006).
- e) Para el tratamiento de la nocardiosis: 2-5 mg/kg cada 8 horas IV (Lemarie, 2003a).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Caballos adultos: 10-20 mg/kg por vía IV lenta (durante 10 minutos) cada 6 horas; como alternativa, realizar una infusión IV a velocidad constante de 16 μg/kg/minuto, lo que mantendría una concentración sinovial superior a 1 μg/ml (Orsini, Moate y col., 2005).
- b) Potrillos: 20 mg/kg, IV, cada 6-8 horas (Brumbaugh, 1999).

- Potrillos: 10-20 mg/kg cada 6 horas, IV; se comunicó la presentación de convulsiones (Wilkins, 2004b).
- d) Potrillos: 5-10 mg/kg, IM, cada 12 horas (McKenzie, 2005).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos (incluyendo pruebas de función hepática y renal, si el tratamiento es prolongado o si hay dudas sobre el funcionamiento renal o hepático).

Información al cliente

- El producto debe ser empleado en pacientes internados.
- Los propietarios deben ser informados sobre el costo de emplear este medicamento.

Ouímica/Sinónimos

El imipenem (monohidrato) es un antibiótico carbapenem que se presenta como compuesto cristalino blanco a blanquecino, no higroscópico. A temperatura ambiente, 11 mg son solubles en 1 ml de agua. La cilastatina sódica, un inhibidor de la dehidropeptidasa I (DHPI), se presenta como un compuesto amorfo blanquecino a amarillento, higroscópico. Más de 2 g son solubles en 1 ml de agua.

Las formulaciones inyectables comerciales están disponibles en dosis fija de 1:1. Las soluciones son transparentes a amarillentas. El pH después de la reconstitución varía de 6,5 a 7,5. Estos productos también tienen el agregado de bicarbonato de sodio como neutralizador. Las suspensiones para uso IM son de color blanco a canela claro.

El imipenem también puede ser conocido como: N-formimidoil tienamicina, imipemida, MK-787 y MK-0787; preparaciones con múltiples ingredientes: *Imipem*®, *Klonam*®, *Primaxim*® *Tenacid*®, *Tienam*®, *Tracix*® y *Zienam*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo estéril para inyección debe ser almacenado a temperatura ambiente (<25 °C). Después de la reconstitución la solución es estable durante 4 horas a temperatura ambiente y 10 horas cuando se refrigera. Si se utilizan otros diluyentes, pueden disminuir los tiempos de estabilidad (véase el prospecto). No congelar las soluciones. El fabricante no recomienda la mezcla con otras drogas.

Después de reconstituir el polvo estéril para suspensión con clorhidrato de lidocaína al 1%, la suspensión debe emplearse dentro de la hora.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Imipenem/cilastatina (polvo para inyección): 250 mg/250 mg (0,8 mEq de sodio); 500 mg/500 mg (1,6 mEq de sodio) en frascos, frascos para infusión y frascos ADD-*Vantage*; *Primaxin*® *I.V.* (Merck); (Rx).

Imipenem/cilastatina (polvo para inyección): 500 mg/500 mg (1,4 mEq de sodio); 750 mg/750 mg (2,1 mEq de sodio) en frascos; *Primaxin*® *I.M.* (Merck); (Rx).

IMIPRAMINA, CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA, PAMOATO DE

Tofranil®

ANTIDEPRESIVO TRICÍCLICO

Consideraciones al recetar

- "Antidepresivo" tricíclico empleado, principalmente, para el tratamiento de la cataplexia y la incontinencia urinaria (en caninos y felinos) y para el tratamiento de la narcolepsia y disfunción eyaculatoria (en equinos).
- Puede reducir el umbral a las convulsiones en pacientes epilépticos.
- Puede ser muy tóxico en sobredosis para animales y seres humanos.
- ▶ Puede ser teratogénico.
- Efectos adversos: la sedación y los efectos anticolinérgicos son los más probables.

Usos/Indicaciones

En perros y gatos, la imipramina se ha empleado para tratar la cataplexia y la incontinencia urinaria. En caballos, la imipramina se ha utilizado para tratar la narcolepsia y la disfunción eyaculatoria (no hay disponible una formulación para uso parenteral).

Farmacología/Acciones

La imipramina y su metabolito activo, desipramina, tienen un perfil farmacológico complicado. Desde un punto de vista algo simplificado, tienen tres características principales: bloqueo de la bomba de aminas (con lo cual aumentan los niveles de neurotransmisores, sobre todo serotonina pero también norepinefrina), sedación y actividad anticolinérgica central y periférica. Si bien no se comprende del todo, la actividad antienurética estaría relacionada con sus efectos anticolinérgicos. En los animales, los antidepresivos tricíclicos son similares a las acciones de las fenotiacinas en cuanto a alterar comportamientos de anulación.

Farmacocinética

La imipramina se absorbe con rapidez a través del tracto gastrointestinal y desde los sitios de inyección parenteral. Los niveles máximos se presentan dentro de 1-2 horas después de la dosis oral. La imipramina y la desipramina ingresan en el sistema nervioso central (SNC) y en la leche en cantidades iguales a las encontradas en el suero de la madre. La droga se metaboliza en el hígado a varios metabolitos, incluida la desipramina (que es activa). En las personas, la vida media terminal es de, aproximadamente, 8-16 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Estos agentes están contraindicados, si hay sensibilidad previa contra otros tricíclicos. El uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa suele estar contraindicado.

Efectos adversos

Si bien existe poca experiencia con esta droga en animales domésticos, los efectos adversos predominantes observados con los antidepresivos tricíclicos se relacionan con sus propiedades sedantes y anticolinérgicas (boca seca, constipación, taquicardia, hiperexcitabilidad, temblores). Sin embargo, pueden causar estimulación del SNC (convulsiones); y los efectos adversos pueden comprender toda una gama de sistemas, que incluyen el hematológico (mielosupresión), gastrointestinal (diarrea, vómito), endocrino, etc.

Seguridad en reproducción y lactancia

Hay informes aislados sobre anormalidades en la reducción de un miembro; restringir el uso en animales gestantes a aquellas situaciones en las que los beneficios superan con claridad los riesgos. En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase D para empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello, los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

La imipramina se excreta en leche en bajas concentraciones (relación leche:plasma aproximada de 0,4 a 1,5).

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis con antidepresivos tricíclicos pueden ser riesgosas para la vida (arritmias, colapso cardiorrespiratorio). Como las toxicidades y sus tratamientos son complicados y controvertidos, se recomienda contactar un centro de control de toxicología para información adicional sobre cualquier potencial situación de sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben imipramina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES ANTICOLINÉRGICOS. Debido a los efectos aditivos, usar la imipramina con cuidado.
- CIMETIDINA. Puede inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos y aumentar los riesgos de toxicidad.
- CISAPRIDA. Aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT.
- CLONIDINA. Los tricíclicos pueden aumentar la presión sanguínea.
- DEPRESORES DEL SNC. Debido a los efectos aditivos, usar la imipramina con cuidado.
- LEYODOPA. La imipramina puede disminuir la absorción oral de la levodopa.
- FENOBARBITAL. Puede disminuir los niveles de los tricíclicos.
- **QUINIDINA.** Aumenta el riesgo de la toxicidad por imipramina.
- RIFAMPINA. Puede disminuir los niveles en sangre de los tricíclicos.
- INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTO-NINA (por ej., fluoxetina, paroxetina, sertralina, etc.). Aumentan los riesgos de desarrollo de síndrome serotoninérgico.
- SIMPATICOMIMÉTICOS. El uso combinado con simpaticomiméticos puede aumentar el riesgo de presentación de efectos cardíacos (arritmias, hipertensión, hiperpirexia).
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyen el amitraz y, posiblemente, la selegilina). El uso concomitante (dentro de los 14 días) con inhibidores de la monoamino oxidasa está contraindicado en la mayoría de los casos (síndrome serotoninérgico).
- AGENTES TIROIDEOS. Pueden aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.

Consideraciones de laboratorio

■ ELECTROCARDIOGRAMA (ECG). Los antidepresivos tricíclicos pueden ensanchar los complejos QRS, prolongar los intervalos PR e invertir o aplanar las ondas T en el ECG.

Los niveles de glucosa en sangre pueden verse alterados (aumentados o reducidos) por los antidepresivos tricíclicos.

Posologías

CANINOS:

Para la incompetencia uretral:

- a) 5-15 mg totales, oral, cada 12 horas (Labato, 1994; Bartges, 2006a).
- b) Para la incontinencia urinaria, cuando fallan otros agentes: 5-20 mg totales, oral, cada 12 horas (Lane, 2000).

Para la cataplexia:

 a) 0,5-1 mg/kg, oral, cada 8 horas; determinar la dosis sobre la base del efecto clínico (Fenner, 1994; Coleman, 1999).

Para el tratamiento de alteraciones de la conducta:

 a) Para el tratamiento adyuvante de la ansiedad por separación u otras alteraciones de conducta con respuesta a antidepresivos tricíclicos: 2,2-4,4 mg/kg, oral, 1 o 2 veces por día (Marder, 1991).

Para el tratamiento adyuvante del dolor:

 a) Para el tratamiento adyuvante en el dolor por cáncer: 0,5-1 mg/kg, oral, cada 8 horas (Lester y Gaynor, 2000).

FFLINOS:

Para la incompetencia uretral:

 a) 2,5-5 mg totales, oral, cada 12 horas (Labato, 1994; Bartges, 2006a).

Para el tratamiento adyuvante del dolor en cáncer:

a) 2,5-5 mg totales, oral, cada 12 horas (Lester y Gaynor, 2000).

■ EOUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI-UCGFS)

Nota: el producto inyectable no se comercializa más en los

- a) Para la inducción farmacológica de la eyaculación: 2 mg/kg, IV. Si la imipramina sola no induce erección y eyaculación en 10-15 minutos, administrar xilacina 0,2-0,3 mg/kg, IV (Samper, 2004).
- b) Para narcolepsia/cataplexia: 0,55 mg/kg, IV, o 250-750 mg totales, oral. Por esta vía, los resultados son poco constantes (Andrews y Matthews, 2004).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Todos los antidepresivos tricíclicos deben ser entregados en envoltorios resistentes a los niños y deben ser guardados lejos del alcance de ellos y las mascotas.
- Informar al propietario que se pueden necesitar varias semanas de espera antes de notar la eficacia y que se debe continuar la dosificación según las instrucciones.

Química/Sinónimos

La imipramina, un agente antidepresivo tricíclico, está disponible en el comercio como sales de clorhidrato o pamoato. El clorhidrato se presenta como un polvo cristalino inodoro o casi inodoro, blanco a blanquecino, que es libremente soluble en agua o alcohol. El pamoato se presenta como un polvo amarillo fino que es prácticamente insoluble en agua, pero soluble en alcohol. La forma inyectable del clorhidrato posee un pH de 4-5.

El clorhidrato de imipramina también puede ser conocido como: imipramini cloridum, imipramini hidrocloridum, imicina, Antidep®,

Celamine®, Depramina®, Depsonil®, Elepsin®, Ethipramine®, Imipra®, Imiprex®, Imiprin®, Imp-Tab®, Impril®, Janimine®, Melipramine®, Mipralin®, Novo-Pramine®, Praminan®, Primonil®, Pryleugan®, Sermonil®, Surplix®, Talpramin® y Tofranil®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de clorhidrato y las cápsulas de pamoato deben ser conservadas en recipientes herméticos, resistentes a la acción de la luz, preferentemente, a temperatura ambiente. La formulación inyectable como clorhidrato debe guardarse a temperaturas menores de 40 °C; evitar la congelación. Las fechas de vencimiento para los productos orales del clorhidrato son de 3-5 años posteriores a la elaboración y para el pamoato es de 3 años.

El clorhidrato de imipramina vira del amarillo al rojizo con la exposición. Una decoloración delicada no afectará la potencia, pero los cambios intensos en la coloración se asocian con pérdida de la potencia.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA VETERINARIA:

Imipramina, clorhidrato de (tabletas): 10 mg, 25 mg y 50 mg; *Tofranil*® (Novartis); genérico; (Rx).

Imipramina, pamoato de (cápsulas): 75 mg, 100 mg, 125 mg y 150 mg; *Tofranil®-PM* (Novartis); genérico; (Rx).

Imiquimod — Véase Apéndice, Agentes dermatológicos, Inmunomoduladores de uso tópico.

INAMRINONA, LACTACTO DE

Amrinona, Inocor®

AGENTE INOTRÓPICO

Consideraciones al recetar

- Agente de segunda línea para el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Contraindicada con enfermedad grave de la válvula aórtica o pulmonar; cautela extrema en la cardiomiopatía hipertrófica.
- Es obligatoria la supervisión de efectos cardíacos y adversos.

Usos/Indicaciones

La inamrinona es considerada un agente de segunda línea para el manejo a corto plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva. Originalmente, se llamó amrinona pero su nombre fue cambiado a inamrinona, presumiblemente para evitar la confusión con la amiodarona.

Farmacología/Acciones

Los mecanismos exactos de las acciones de la amrinona sobre el corazón no se comprenden del todo. Se piensa que los efectos primarios se deben a sus acciones vasodilatadoras, con lo cual

reduce la precarga y la poscarga. Dado que inhibe la fosfodiesterasa, también puede estimular en forma directa la contractilidad cardíaca.

Farmacocinética

Aunque no existen formulaciones orales comerciales, la inamrinona se absorbe con rapidez después de la administración oral. Después de la inyección IV inicial, los efectos comienzan dentro de los 2-3 minutos y son máximos dentro de los 10 minutos. Los efectos cardíacos se correlacionan, en general, con el nivel sérico de la droga. La distribución no está bien determinada. En las personas, el volumen de distribución aparente es 1,2 L/kg. Exhibe poca a moderada afinidad proteica (10-49%). No se sabe si atraviesa la placenta, la barrera hematoencefálica o si ingresa en la leche. La inamrinona se elimina, principalmente, por vía renal. Cerca del 63% de la dosis es excretada (10-40% sin modificar) en la orina. La duración del efecto (en personas) se relaciona con la dosis y es de 30 minutos con una dosis de 0,75 mg/kg IV y hasta 2 horas con una dosis de 3 mg/kg. La vida media plasmática puede estar prolongada en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La inamrinona está contraindicada cuando se presenta una enfermedad valvular aórtica o pulmonar, o en pacientes hipersensibles a esta droga o a los bisulfitos. Los posibles riesgos vs los beneficios del tratamiento deben ser considerados con cuidado en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica.

Efectos adversos

El empleo en animales domésticos es limitado. Los efectos adversos que podrían observarse incluyen arritmias (la droga no es intrínsecamente arritmogénica, pero los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva son más susceptibles a las arritmias secundarias a cualquier medicación), hipotensión, efectos gastrointestinales (vómito, diarrea), trombocitopenia (en particular con terapia prolongada), hepatotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad (sintomatología variable: pericarditis a miositis, etc.). La inamrinona sólo debería utilizarse en circunstancias en las que pueda emplearse la supervisión apropiada.

Seguridad en reproducción y lactancia

La información sobre la seguridad en reproducción es conflictiva; sólo emplear cuando los beneficios superan los riesgos. En las personas, la FDA categoriza esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

No se sabe si la inamrinona es secretada en la leche; utilizar con prudencia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Sólo se ha comunicado un caso (humano) de sobredosis masiva accidental con fallecimiento (la relación causal no se estableció con seguridad). Como la hipotensión es el problema primario aguardado, debería instituirse el sostén circulatorio.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben lactato de inamrinona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DIGOXINA. La digoxina y otros glucósidos cardíacos inotrópicos tienen un efecto aditivo con la inamrinona; por lo general, esto se considera una interacción medicamentosa positiva.
- DISOPIRAMIDA. Puede causar una excesiva hipotensión cuando se usa junto con la inamrinona.

Posologias

CANINOS:

Como agente inotrópico positivo:

- a) 1-3 mg/kg, IV, en bolo IV lento, seguido por 10-100 μg/kg/min en infusión IV a velocidad constante; 20-30 minutos después del primer bolo se puede administrar la mitad de dicha dosis. (Kittleson, 2006a).
- b) 1-3 mg/kg, IV, seguidos por 30-100 µg/kg/minuto en infusión IV a velocidad constante (Muir y Bonagura, 1994).
- c) 2 mg/kg en bolo IV, seguidos por 30-300 µg/kg/minuto (infusión IV) (Fox, 2003a).
- d) Para pacientes que salen de un "bypass" cardiopulmonar con mala contractilidad cardíaca: 0,25-0,6 mg/kg de ataque seguidos por 5-45 µg/kg/minuto (infusión IV a velocidad constante) (Nelson, 2003a).

- a) 1-3 mg/kg, IV, seguidos por 30-100 µg/kg/minuto en infusión IV (Muir y Bonagura, 1994).
- b) 1-3 mg/kg en bolo IV lento, seguido por 10-100 μ g/kg/min en infusión IV a velocidad constante; después de 20-30 minutos del primer bolo se puede repetir la 1/2 de dicha dosis (Kittleson, 2006a).

Controles

- Presión sanguínea.
- Frecuencia y ritmo cardíacos (se recomienda registro electrocardiográfico continuo).
- Peso corporal.
- Recuento plaquetario

Información al cliente

■ Los propietarios deben conocer la "naturaleza experimental" del empleo de esta droga en perros o gatos previo a su administración.

Química/Sinónimos

Antiguamente conocida como lactato de amrinona, la inamrinona no se relaciona estructuralmente con los glucósidos cardíacos o las catecolaminas, y es un agente inotrópico bipiridina. Se presenta como un polvo cristalino, amarillo pálido, insoluble en agua y poco soluble en alcohol. La formulación inyectable disponible en el comercio tiene un pH ajustado a 3,2-4 y una osmolalidad de 101 mOsm/L.

La inamrinona también puede ser conocida como: amrinona, Win-40680, Amcoral®, Inocor®, Vesistol® v Wincoram®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable disponible en el comercio debe ser almacenado a temperatura ambiente y protegido de la luz. Es estable durante 2 años a partir de la elaboración.

El lactato de inamrinona inyectable se considera compatible con cloruro de sodio al 0,45 y 0,9%, clorhidrato de propranolol y clorhidrato de verapamilo. Es incompatible con soluciones que contienen dextrosa o bicarbonato de sodio. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y

diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias especializadas y a farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Inamrinona, lactato de (para inyección): 5mg/ml (como lactato) en ampollas de 20 ml; (Abbott Hospital); (Rx).

INMUNOMODULADOR MICOBACTERIANO DE FRACCIÓN DE PARED CELULAR

Regressin®-V, Equimune® I.V.

INMUNOESTIMULANTE

Consideraciones al recetar

- Producto biológico usado por inyección local para la inmunoterapia en los tumores mamarios mixtos y el adenocarcinoma mamario en perros.
- ▶ En los caballos, es usado para la inmunoterapia en sarcoides (infiltración local), complejo de las enfermedades respiratorias equinas (por vía IV) o como ayuda en el tratamiento de la metritis equina causada por Streptococcus zooepidemicus (IV o IU).
- ▶ Efectos adversos: incluyen fiebre transitoria, depresión, disminución del apetito y dolor localizado. La hipersensibilidad y las reacciones inflamatorias sistémicas son posibles.
- ▶ La eficacia para uso sistémico no está bien establecida.

Usos/Indicaciones

El inmunomodulador micobacteriano de fracción de pared celular se encuentra comercialmente disponible como tres productos con aprobación para uso veterinario: Regressin®-V, Equimune®-I.V. y Settle®. El Regressin®-V está autorizado para su uso por infiltración local para la inmunoterapia en el tratamiento de los tumores mamarios mixtos y el adenocarcinoma mamario en los caninos, y para la inmunomodulación en el tratamiento por sarcoides en equinos. El Equimune®-I.V. sólo está aprobado para su uso en caballos en el tratamiento del complejo de enfermedades respiratorias equinas. El Settle® está aprobado para su uso como tratamiento adyuvante en la metritis equina causada por Streptococcus zooepidemicus (vía intravenosa o intrauterina) en caballos.

Aunque no es una indicación autorizada, el Equimune®-I.V. ha sido usado en caballos como adyuvante para el tratamiento de la mieloencefalitis protozoárica equina y como adyuvante en la vacuna contra herpes cuando se inyecta por vía IM en un sitio diferente al de la vacuna. La documentación de la eficacia para estos usos no ha sido encontrada.

Farmacología/Acciones

Los compuestos fraccionados de micobacterias requieren un sistema inmune funcional para ser eficaces. Provocan, principalmente, una estimulación inmune inespecífica sobre los mecanimos in-

munes mediados por células y la activación de los macrófagos. Se piensa que la interleucina-1 liberada por los macrófagos es el principal mediador de sus acciones.

Farmacocinética

No se encontró información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Este producto no debe ser usado en pacientes con hipersensibilidad previa a los compuestos con paredes celulares micobacterianos o en aquellos con infecciones por micobacterias.

El fabricante advierte que los pacientes que reciben cortisona o ACTH pueden no responder al tratamiento; en casos de reacción anafiláctica, administrar epinefrina.

Efectos adversos

Caballos: los efectos adversos incluyen fiebre, somnolencia y disminución del apetito durante 1-2 días después de la inyección. Las infiltraciones locales pueden causar dolor y sensibilidad en el sitio de aplicación. La anafilaxis y las reacciones inflamatorias respiratorias graves también han sido documentadas.

Perros: los efectos adversos incluyen fiebre, somnolencia y disminución del apetito durante 1-2 días posteriores a la inyección. Las infiltraciones locales pueden causar dolor y sensibilidad en el sitio de aplicación. Pueden ocurrir necrosis tardía y fistulización. La anafilaxis o la hipersensibilidad son posibles.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los fabricantes mencionan que el Regressin®-V y Equimune®-I.V. son seguros para ser usados en hembras preñadas. No se encontró otra información al respecto.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información al respecto.

Interacciones medicamentosas

■ CORTICOSTEROIDES, ACTH y DROGAS INMUNOSUPRESORAS (por ej., ciclosporina). Pueden reducir la efectividad de los inmunoestimulantes basados en la pared celular micobacteriana.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna identificada.

Posologías

CANINOS:

a) Usando Regressin®-V para la inmunoterapia en tumores mamarios mixtos y adenocarcinomas mamarios: mediante una aguja con un calibre no mayor a 20, infiltrar todo el tumor y una pequeña región adyacente, y el tejido subyacente. La dosis varía con el tamaño del tumor, pero se deberá considerar 1 ml como una dosis mínima. Asegurarse de que la emulsión esté bien mezclada e inyectarla con velocidad, ya que la emulsión puede separarse con rapidez (véase la información en la sección Estabilidad sobre el mezclado). Como puede ocurrir dolor, se pueden emplear anestésicos o analgésicos. Los tumores pueden ser tratados 1 vez, 2 a 4 semanas antes de la cirugía. Cuando no se va a realizar cirugía, repetir el tratamiento cada 1-3 semanas. Si no hay respuesta después de 4 aplicaciones, suspender el tratamiento (Información en el prospecto del producto; Regressin®-V- Bioniche).

■ EQUINOS:

a) Usando Regressin®-V para la inmunoterapia en sarcoides: en grandes sarcoides pedunculados se debe hacer una cirugía citorreductiva por escisión parcial previa al tratamiento, Usando una aguja con un calibre no superior a 20, infiltrar todo el tumor, una pequeña región adyacente y el tejido subyacente. La dosis varía con el tamaño del tumor, pero se deberá considerar 1 ml como una dosis mínima. Asegurarse de que la emulsión esté bien mezclada e inyectarla con rapidez, ya que la emulsión puede separarse con velocidad (véase la información en la sección Estabilidad sobre el mezclado). Como puede ocurrir dolor, se pueden emplear anestésicos o analgésicos. Repetir el tratamiento cada 1-3 semanas. Si no hay respuesta después de 4 aplicaciones, suspender el tratamiento (Información en el prospecto del producto, *Regressin®-V-* Bioniche).

- b) Usando Equimune®-I.V. como agente inmunoterapéutico para el tratamiento del complejo de enfermedades respiratorias equinas: 1,5 ml (una jeringa), IV, en yugular. Puede repetirse en 1-3 semanas (Información en el prospecto del producto; Equimune®-I.V. - Bioniche).
- c) Usando Settle® como tratamiento adyuvante en la metritis equina causada por Streptococcus zooepidemicus: uso intravenoso de 1,5 ml (una jeringa), IV, en yugular durante el período inicial del estro, o instilación intrauterina (diluir 1,5 ml de Settle® en solución lactada de Ringer, solución salina normal o agua para inyección -todas estériles-, o en expansor de semen, alcanzando un volumen final de 25-50 ml; administrar la solución así obtenida, siguiendo una técnica aséptica dentro del útero con el uso de un catéter estéril) (Información en el prospecto del producto; Settle® Bioniche).

Controles

- Eficacia clínica (tamaño del tumor, mejoría de la metritis o mejoría de la infección respiratoria).
- Efectos adversos (fiebre, reacciones locales, apetito).

Información al cliente

- La inyección intratumoral puede causar dolor o sensibilidad en el sitio de la inyección. Los tumores pueden fistulizarse o necrosarse, lo que indica efectividad. Si esto ocurre y es una molestia, contactar con el veterinario para obtener instrucciones sobre el manejo del problema.
- Los animales tratados pueden estar deprimidos, desarrollar fiebre o tener menor apetito durante unos pocos días posteriores a la aplicación del producto; si esto persiste o es grave, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

El Regressin®-V, Equimune®-I.V. y Settle® son emulsiones en aguaaceite que contienen fracciones purificadas de pared celular micobacteriana (la especie no está especificada) no patógenas. La concentración no está especificada en el producto. El Regressin®-V también contiene clorhidrato de procaína al 0,2% p/v como anestésico local y un colorante verdoso en solución (no identificado) al 0,1% p/v usado para indicar el área infiltrada.

La fracción de la pared celular micobacteriana también puede ser conocida como extracto de pared celular micobacteriana, bacilo de Calmette-Guerin o BCG, Equimune®, Regressin® o Settle®.

Almacenamiento/Estabilidad

Estos productos deben ser almacenados en la heladera (2-7 °C) pero no deben ser congelados. El producto no usado del frasco no aprobado como multidosis debe deshecharse.

La emulsión se "rompe" al poner el frasco parado y el producto deberá ser emulsificado nuevamente antes de usarse. Para que vuelva a adquirir hasta un aspecto lechoso, batir el frasco, rotar la jeringa entre las manos o calentarlo con agua a 65 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Inmunomodulador micobacteriano de fracción de pared celualr (para inyección IV): frasco monodosis de 1,5 ml y frasco multidosis con 4,5 ml; *Equimune*® *I.V.* (Bioniche). Autorizado para su uso en caballos.

Inmunomodulador micobacteriano de fracción de pared celular micobacteriana (inyección IV o instilación intrauterina): frasco monodosis de 1,5 ml; *Settle*® (Bioniche). Contiene gentamicina como conservador. Autorizado para su uso en caballos.

Inmunomodulador micobacteriano de fracción de pared celular (para la infiltración tumoral): frascos de 10 ml; Regressin®-V (Bioniche). También contiene procaína y una tintura verdosa. Autorizado para su uso en caballos y perros.

Nota: Estos productos son biológicos aprobados por la USDA pero no por la FDA. *Equimune® IV y Regressin® V* no deben ser usados en animales destinados a consumo. El prospecto de *Settle®* hace mención a que no debe administrarse en caballos dentro de los 21 días de ir a faena.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

INSULINA REGULAR INYECTABLE (CRISTALINA-CINC) INSULINA ISOFÁNICA EN SUSPENSIÓN (NPH) INSULINA PROTAMINA-CINC EN SUSPENSIÓN (PZI) **INSULINA PORCINA-CINC** EN SUSPENSIÓN (LENTA) **INSULINA GLARGINA**

HORMONA

Nota: las preparaciones de insulina disponibles están en constante cambio. Se recomienda con firmeza revisar referencias o fuentes de información actualizada concerniente a la insulinoterapia en perros y gatos para maximizar la eficacia del tratamiento y reducir las posibilidades de error.

Consideraciones al recetar

- ▶ Hormona pancreática empleada para tratar la cetoacidosis diabética, la diabetes mellitus no complicada, y como tratamiento adyuvante en el maneio de la hiperpotasemia.
- ▶ Contraindicaciones: sin contraindicaciones absolutas.
- ▶ Efectos adversos: hipoglucemia, hiperglucemia inducida por insulina ("efecto Somogyi"), antagonismo/resistencia a la insulina, rápido metabolismo de la insulina y reacciones locales a proteínas "extrañas".
- No confundir los tipos y las potencias de insulinas, incluyendo las jeringas.
- Interacciones medicamentosas.

Monografía de Dinah Jordan, PharmD, DICVP

Usos/Indicaciones

Las preparaciones de insulina se han empleado para el tratamiento adyuvante de la cetoacidosis diabética, la diabetes mellitus no complicada y como medida adicional en el manejo de la hiperpotasemia. La insulinoterapia en las especies veterinarias se ha efectuado, principalmente, en caninos y felinos. La experiencia con otras especies es limitada.

La insulina regular es usada con frecuencia para la estabilización del paciente diabético y es la única formulación apropiada para ser administrada por vía intravenosa (IV); también se administra por vía intramuscular (IM) y subcutánea (SC). Sólo la insulina regular debe ser usada en pacientes con cetoacidosis diabética o con coma diabético. La insulina regular es la preferida en aquellos pacientes con mala perfusión tisular, shock o colapso cardiovascular, o en los que requieren insulina para el tratamiento de una hiperpotasemia grave que ponga en peligro su vida al causar cardiotoxicidad (por ej., >8 mEq/L).

Induciendo múltiples respuestas biológicas, la insulina inicia sus acciones uniéndose a receptores de superficie celular, los cuales se presentan en cantidades variables en casi todas las células de los mamíferos. Esta fijación redunda en una cascada de eventos intracelulares, que pueden ser estudiados en detalles consultando un texto de fisiología.

La insulina es la principal hormona responsable del control de la captación, la utilización y el almacenamiento de los nutrientes celulares. La insulina afecta básicamente el hígado, el músculo y el tejido adiposo, pero también ejerce efectos reguladores sobre otros tipos celulares. Estimula el metabolismo de los carbohidratos en los tejidos cardíaco, esquelético y adiposo, facilitando la captación de glucosa por estas células. Otros tejidos (por ej., encéfalo, nervios, intestino, hígado y túbulos renales) no requieren insulina para el transporte de la glucosa, pero los hepatocitos la necesitan para convertir la glucosa en glucógeno (para almacenamiento), y el hipotálamo la requiere para la entrada de glucosa en el centro de la saciedad. También posee efectos directos sobre el metabolismo de las grasas y las proteínas. Estimula la lipogénesis, incrementa la síntesis de proteínas, e inhibe la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres desde los tejidos adiposos. La insulina promueve el desvío intracelular de potasio y magnesio.

La insulina exógena induce todas las respuestas farmacológicas que suele inducir la hormona endógena.

Farmacocinética

La insulina es metabolizada, sobre todo, por el hígado y el riñón (y en menor extensión el músculo y la grasa) mediante la reducción enzimática con la formación de péptidos y aminoácidos. Cerca del 50% de la insulina que alcanza el hígado, siguiendo la vena porta, es destruida y nunca llegará a la circulación general. Es filtrada por los glomérulos y reabsorbida por los túbulos, los cuales también la degradan. La disfunción renal pronunciada parece afectar el grado de depuración de la insulina circulante en mayor extensión que la enfermedad hepática. La degradación hepática de la insulina opera cerca de su capacidad máxima y no puede compensar la menor degradación renal de la hormona. La vida media de la insulina endógena no supera los 10 minutos en los sujetos normales y en pacientes con diabetes no complicada.

Nota: la farmacocinética de las diversas formulaciones puede variar mucho de los valores publicados entre las especies, entre individuos dentro de una especie e incluso dentro del mismo paciente día a día. En consecuencia, los valores deberían ser usados sólo como una referencia general.

Insulina regular inyectable. Cuando el producto humano recombinante es administrado por vía IV en perros y gatos, la insulina regular tiene un comienzo de acción inmediato, con efecto máximo a las 0,5-2 horas y una duración de 1-4 horas. Después de la administración IM, el comienzo de la acción es a los 10-30 minutos, el efecto máximo es a las 1-4 horas y la duración de acción es 3-8 horas. Por la vía SC, el comienzo es, la mayoría de las veces, a los 10-30 minutos, el efecto máximo ocurre a las 1-5 horas y la duración del efecto se mantiene durante 4-10 horas.

Si bien la cinética de todos los productos es muy variable para el producto individual entre las especies, la insulina regular parece exhibir las propiedades más similares entre ellas.

Insulina isofánica en suspensión (NPH). Se administra sólo por vía SC. Posterior a la administración SC del producto humano recombinante, el comienzo de la acción es a las 0,5-2 horas en perros y gatos, el efecto máximo ocurre a las 2-10 horas en perros y 2-8 horas en gatos, y la duración de acción es 6-18 horas en perros y 4-12 horas en gatos.

Insulina porcina-cinc, en suspensión (Ienta). Esta insulina se clasifica como de acción intermedia; posterior a la administración SC tiene 2 picos de actividad (el primero ocurre a las 4 horas mientras que el segundo es a las 11 horas, aproximadamente). La duración de la actividad varía entre 14 y 24 horas. El nivel máximo de acción, la duración del efecto y la dosis requerida para un adecuado control de los signos de la diabetes varían entre cada perro. Con la administración SC del producto humano recombinante, el comienzo de acción es a 0,5-2 horas en perros y gatos. La farmacocinética del producto porcino purificado es similar a la del producto humano.

Protamina-cinc en suspensión (PZI). Posterior a la administración SC, el comienzo de la acción es a las 1-4 horas en perros y gatos, el efecto máximo ocurre a las 4-8 horas, y la duración de la acción es de 6-28 horas en perros y 6-24 horas en gatos.

Insulina glargina inyectable. Después de la inyección SC, la solución ácida es neutralizada, y se forman microprecipitados que liberan con lentitud cantidades reducidas de la hormona. Esta acción produce un perfil de concentración/tiempo relativamente constante durante 24 horas sin picos pronunciados en personas.

Un pequeño estudio australiano comparó dosis iguales de insulina glargina, PZI (mezcla bovina/porcina) y porcina purificada lenta en 9 gatos sanos. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el comienzo de acción o el nadir de las glucemias entre las diferentes insulinas; el tiempo para alcanzar el nadir glucémico fue más prolongado para la glargina (~ 16 horas) vs PZI (~ 6 horas) y la lenta (~ 4,5 horas). La duración fue significativamente más corta para la lenta que para la glargina o PZI, con las dos últimas que no fueron muy diferentes. El estudio en gatos sanos también demostró que existen picos definidos en la concentración de insulina y efectos hipoglucemiantes de la glargina (Marshall y Rand, 2004b).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Como no existen alternativas para la insulina cuando se emplea para las indicaciones diabéticas, no existen contraindicaciones absolutas para su uso. Si los animales desarrollan hipersensibilidad (local o de otra manera) o resistencia, se debería modificar el tipo o especie de insulina. La insulina porcina es idéntica a la canina y se considera la fuente de elección para los perros diabéticos. La insulina humana también tiene mínimo potencial para generar anticuerpos antiinsulina en perros (~ 5%), mientras que la insulina bovina/porcina los induce en mayor porcentaje (~45%), lo cual se asocia con resistencia a la insulina y un control de la glucemia escaso o errático. Los perros con conocida alergia sistémica al cerdo o a los productos porcinos no deben ser tratados con Vetsulin®. La insulina bovina/porcina se considera la fuente de elección en gatos, aunque la incidencia de producción de anticuerpos es baja y aproximadamente similar en aquellos tratados con insulina bovina/porcina o humana. La resistencia a la insulina franca ocasionada por los anticuerpos antiinsulina ocurre en menos del 5% de los gatos tratados con insulina humana recombinante.

No inyectar la insulina en el mismo sitio día por día, porque se pueden producir reacciones lipodistróficas.

Efectos adversos

Los efectos adversos del tratamiento con insulina pueden incluir hipoglucemia (véase sobredosis), hiperglucemia inducida por insulina ("efecto Somogyi"), antagonismo/resistencia, metabolismo acelerado y reacciones locales a proteínas "extrañas".

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza todas las insulinas humanas y porcina purificada en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.) En pacientes humanos, la FDA categoriza la insulina glargina en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

La insulina es compatible con la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis de insulina puede conducir a diversos grados de hipoglucemia. Los síntomas pueden incluir debilidad, sacudidas, inclinación de la cabeza, letargo, ataxia, convulsiones, ceguera, comportamiento atípico y coma. Otros signos pueden incluir indiferencia, hambre y fasciculaciones musculares. La hipoglucemia prolongada puede redundar en daño encefálico permanente o muerte.

La hipoglucemia leve se puede tratar ofreciendo el alimento usual. Los síntomas más pronunciados (por ej., convulsiones) deben ser tratados con soluciones dextrosadas orales (por ej., jarabe *Karo®*) frotadas sobre la mucosa bucal (no verter dentro de la garganta) o inyecciones IV de dextrosa al 50% (cantidades reducidas administradas con lentitud, por lo usual, 2 a 15 ml). Si el animal presenta convulsiones, no introducir los dedos en su boca. Controlada la hipoglucemia (la respuesta suele ocurrir en 1-2 minutos), el animal debe ser supervisado de cerca (observación física y glucemias seriadas) para evitar la recurrencia (en especial con los productos de absorción más lenta) e impedir la presentación de hiperglucemia. Las dosis futuras o hábitos de alimentación deben ajustarse para evitar nuevas presentaciones de la hipoglucemia.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben insulina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS (por ej., propranolol).
 Pueden tener un efecto variable sobre el control de la glucemia y pueden enmascarar los signos asociados con la hipoglucemia.
- CLONIDINA, RESERPINA. Pueden enmascarar los signos asociados con la hipoglucemia.
- DIGOXINA. Debido a que la insulina puede alterar los niveles séricos de potasio, los pacientes que reciben en forma concurrente glucósidos cardíacos (por ej., digoxina) deben ser controlados de cerca; esto es especialmente así en pacientes que reciben diuréticos de manera concurrente.

Las siguientes drogas o clases de drogas pueden potenciar la actividad hipoglucémica de la insulina:

- M ALCOHOL.
- ESTEROIDES ANABÓLICOS (por ej., estanozolol, boldenona).
- INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (por ej., captopril, enalapril).
- ASPIRINA (y otros salicilatos).
- DISOPIRAMIDA.
- FLUOXETINA.

- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA.
- DERIVADOS DE LA SOMATOSTATINA (por ej., octreotida).
- SULFONAMIDAS.

Las siguientes drogas o clases de drogas pueden disminuir la actividad hipoglucémica de la insulina:

- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (por ej., diltiazem).
- CORTICOSTEROIDES.
- DANAZOL.
- DIURÉTICOS.
- ISONIAZIDA.
- NIACINA.
- FENOTIACINAS.
- HORMONAS TIROIDEAS (pueden elevar los niveles de glucemia en los pacientes diabéticos cuando se comienza con la administración de hormonoterapia tiroidea).

Posologías

Nota: el tratamiento de la diabetes mellitus y, en particular, de la cetoacidosis diabética es complejo. La insulina es sólo un componente del tratamiento; también se deben implementar el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y ácido/base y, si es necesaria, la administración de drogas antimicrobianas. Es obligatorio mantener un adecuado control del paciente. El lector deberá dirigírse a discusiones más completas acerca del tratamiento en referencias sobre endocrinología veterinaria o de medicina interna para obtener información adicional.

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la cetoacidosis diabética:

- a) Usando insulina regular, elegir entre la administración IM intermitente o la infusión IV a dosis baja.
 - Administración IM intermitente. Dosis inicial: 0,2 U/kg, IM, en los músculos de los miembros posteriores; repetir una dosis IM de 0,1 U/kg/hora. La dosis inicial puede ser reducida en un 25-50% en los animales con hipopotasemia grave. El objetivo es descender la glucemia lentamente a un valor de 200-250 mg/dl en un período de 6-10 horas. A medida que la glucemia se acerca a 250 mg/dl, cambiar a insulina regular IM a una dosis de 0,1-0,4 U/kg cada 4-6 horas o SC (si el estado de hidratación es bueno) cada 6-8 horas. El objetivo es mantener la glucemia en 150-300 mg/dl. Durante este estadio es necesario administrar dextrosa al 5% IV.

Infusión IV constante a dosis baja. En un comienzo, dar insulina regular a una velocidad de 0,05-0,1 U/kg/h en una tubuladura IV separada de la empleada para la fluidoterapia. La dosis inicial puede reducirse en un 25-50% en los animales con grave hipopotasemia. Ajustar la velocidad de infusión cada una hora, según las determinaciones de la glucemia. Los ideal es obtener un descenso de la glucemia en 50-100 mg/dl por hora. Una vez que la glucemia alcance el valor de 250 mg/dl, cambiar a insulina regular por vía IM cada 4-6 horas o subcutánea (si la hidratación es buena) cada 6-8 horas, a una dosis de 0,1-0,4 U/kg. El objetivo es mantener la glucemia dentro del rango de 150-300 mg/dl. Durante este estadio es necesario dar dextrosa al 5% IV. Como alternativa, se puede continuar con la infusión IV a una menor velocidad hasta poder pasar a un producto de acción prolongada (Nelson y Elliot, 2003a).

Para el tratamiento adyuvante de una hiperpotasemia grave (>8 mEq/L):

a) Dar *insulina regular* a 0,25-0,5 U/kg en bolo IV lento, seguido por dextrosa al 50% (4 ml/U de insulina administrada); o dar insulina regular 0,5-1 U/kg en líquidos parenterales con el agregado de 2 g de dextrosa por unidad de insulina administrada. (Nelson y Elliot, 2003b).

Tratamiento insulínico de una diabetes mellitus no complicada:

- a) Perros: la dosis inicial recomendada de Vetsulin® es 0,5 UI/kg. Al comienzo, esta dosis debería ser administrada 1 vez al día, junto con la comida o justo después de ella. El veterinario debería revaluar al animal a intervalos apropiados y ajustar la dosis en función de los signos clínicos, los resultados del urianálisis y los valores de la curva de glucosa, hasta lograr un adecuado control glucémico. Esto se consigue cuando se alcanza una curva de glucemia aceptable (reducción de la hiperglucemia y un nadir de 60-160 mg/dl), se observa una mejoría de los signos clínicos de hiperglucemia (poliuria, polidpsia y cetonuria), y se evita la hipoglucemia (glucemia <50 mg/dl). La administración 2 veces al día debería iniciarse si se determina que la duración de acción de la insulina es inadecuada. Si se aplica este esquema de dosificación, ambas dosis deberían ser un 25% menos que la dosis diaria requerida para alcanzar un nadir aceptable. Por ejemplo, si un perro que recibe 20 U de Vetsulin®, 1 vez al día, tiene un nadir aceptable, pero una duración de actividad inadecuada, la dosis debería cambiarse a 15 U, 2 veces al día. Podrían ser necesarios ajustes posteriores en la dosificación si se producen cambios en la dieta del perro, su peso corporal o la medicación que recibe en forma concurrente, o si el paciente desarrolla infección, inflamación, neoplasia, una endocrinopatía adicional u otro desorden médico (Prospecto del producto; Vetsulin®).
- b) Insulina NPH de origen recombinante humano: dar 0,25 U/kg, SC, cada 12 horas (Nelson, 2007).
 - Nota: más del 90% de los perros requerirán una dosificación de 2 veces al día de insulina de acción intermedia; por lo tanto, iniciar el tratamiento con este esquema puede conducir a un control mejor y más fácil de la glucemia, y a menos problemas con la hipoglucemia y el efecto Somogyi. Al mismo tiempo, hay que controlar la dieta. Posterior a la estabilización, los perros diabéticos se evalúan cada 7 días hasta establecer un protocolo insulínico efectivo (Nelson y Elliott, 2003a).
- c) Insulina glargina. Iniciar la dosis de esta insulina a 0,25 U/kg, SC, cada 12 horas en perros con mala respuesta a la insulina-cinc porcina o a la NPH (Nelson, 2007).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la cetoacidosis diabética:

 a) Usar el mismo protocolo que el descrito en Caninos, en "a" (Nelson y Elliott, 2003a).

Tratamiento insulínico de la diabetes mellitus no complicada: **Nota:** los gatos son muy impredecibles en su respuesta al tratamiento con insulina y no hay un solo tipo rutinariamente efectivo para el mantenimiento del control de la glucemia, aun con esquemas de dosificación de 2 veces al día. Los gatos deben ser controlados de cerca durante el primer mes de tratamiento.

a) Usando insulina PZI: la dosis inicial es 0,22-0,6 U/kg, SC, cada 12-24 horas (la dosis inicial máxima no debe exceder a 3 unidades totales por gato cada 12 horas); volver a evaluar cada 7-14 días, ajustar la dosis insulínica según sea necesario para alcanzar la regulación (información correspondiente al producto PZI-VET).

- b) *Usando insulina PZI*: la dosis inicial es 1 unidad por gato, SC, cada 12 horas (Nelson, 2007).
- c) Usando insulina-cinc porcina (lenta): la dosis inicial es 1-2 unidades por gato, SC, cada 12 horas. La mitad de la ingesta calórica diaria debe ofrecerse en el momento de cada aplicación de insulina, y el gato debe tener acceso a alimento nuevo hasta el momento de la próxima aplicación. Los pacientes deben ser evaluados a intervalos apropiados, y la dosis de insulina ajustarse según sea necesario (Nelson y Elliott, 2003a).
- d) Usando insulina-cinc porcina (lenta): la dosis inicial es 0,25 U/kg, 2 veces al día, si la glucemia está entre 216 y 342 mg/dl y 0,5 U/kg 2 veces por día, si la glucemia es superior a 360 mg/dl (Rand, 1997; Behrend, 2007).
- e) Usando insulina-cinc porcina (lenta): la dosis inicial es 1 unidad por gato 2 veces por día, para aquellos que pesan menos de 4 kg y 1,5-2 unidades/gato 2 veces por día, en aquellos que pesan más de 4 kg (Reusch, 2005; Behrend, 2007).
- f) Usando insulina NPH: la dosis inicial es de 0,5 U/kg, SC, cada 12 horas (Boothe, 2001).
- g) Usando insulina NPH: la dosis inicial es 1-2 unidades por gato, SC, cada 12 horas (Cohn, Graves; 2007).
- h) Usando insulina glargina (Lantus): 1 unidad por gato, SC, cada 24 horas; aumentar a 2 veces por día, si las posteriores evaluaciones de glucemia indican menos de 12 horas de duración del efecto (Nelson, 2007).
- Usando insulina glargina (Lantus): 0,25-0,5 U/kg, SC, cada 12 horas; no exceder 3 unidades por gato cada 12 horas en la dosis inicial (Peterson, Kintzer; 2007).
 - Nota: la insulina glargina puede tener poco o ningún efecto sobre la glucemia en los gatos en los primeros 3 días de iniciado el tratamiento. No se recomienda aumentar la dosis durante la primera semana, a los efectos de evitar una posible hipoglucemia. Algunos gatos pueden requerir una disminución de la dosis y algunos pueden alcanzar una remisión diabética después de 1 mes de tratamiento con glargina.

AVES:

La diabetes mellitus es más común en periquitos, cacatúas y tucanes. La glucemia en las aves diabéticas varía entre 600 y 2000 mg/dl (el diagnóstico definitivo requiere elevados niveles persistentes de glucemia con valores por encima de 800 mg/dl). Algunas veces, el tratamiento con insulina se entorpece por una dosis muy variable para cada animal, el desarrollo de la resistencia a la insulina y el desarrollo de atrofia pancreática e insuficiencia pancreática.

a) Dosis de insulina: comenzar con 0,1-0,2 U/kg de insulina regular. Cuando el paciente está estabilizado se puede comenzar con la administración de la insulina NPH. El rango de dosis es 0,067-3,3 U/kg, IM, cada 12-24 horas (Oglesbee, 2003). Se debe obtener una curva de glucemia. Determinar la glucemia al comienzo y luego cada 2-3 horas durante 12 a 24 horas. La dosis se ajusta en función de los niveles de glucemia. La frecuencia varía desde 2 veces por día hasta 1 vez cada varios días. Las aves deben recibir una dieta pobre en carbohidratos. El signo clínico indicador de éxito es la ganancia de peso. Controlar por posible hipoglucemia. Tratar la hipoglucemia con dextrosa (oral o inyectable) o jarabe de maíz (oral) (Rupley, 1997).

HURONES.

Tratamiento de la diabetes mellitus:

- a) NPH 0,5-1 U/hurón, SC, 2 veces por día. El objetivo del tratamiento es lograr negatividad para cetonas y una pequeña cantidad de glucosa en la orina (Quesenberry y Carpenter, 2003).
- b) NPH 0,1-0,5 U/kg IM, o SC, 2 veces por día para comenzar; ajustar a la dosis óptima. Puede ser necesario diluir la insulina; controlar la orina en busca de glucosa y cuerpos cetónicos (Williams, 2000).

BOVINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la cetosis:

 a) Insulina PZI 200 U totales, SC, 1 vez cada 48 horas (Smith, 2002a).

EQUINOS:

Para la diabetes mellitus:

- a) La verdadera diabetes mellitus rara vez ocurre en los caballos. La mayoría de los casos son el resultado de tumores pituitáricos que causan hiperglucemia secundaria a una excesiva liberación de ACTH o de hormona del crecimiento. Se cita un caso en el que el animal recibió 0,5-1 U/kg de insulina PZI y la hiperglucemia fue controlada. Los pacientes con hiperglucemia secundaria a tumores pituitáricos son, aparentemente, resistentes a la insulina (Merritt, 1987).
- Insulina PZI 0,15 U/kg IM, o SC, 2 veces por día (Robinson, 1987).

Para el tratamiento de la hiperlipidemia en la raza Pony:

a) Para un pony de 200 kg: insulina PZI 30 U totales, IM, cada 12 horas en los días impares (dada con 100 g de glucosa por vía oral 1 vez por día); insulina PZI 15 U totales, IM, cada 12 horas en los días pares (dada con 100 g de galactosa oral por día) hasta que la hiperlipidemia resuelva (Smith, 2002a).

Parámetros de control

- Glucemia.
- Peso del paciente, apetito, ingesta y pérdida de líquidos.
- Cuerpos cetónicos en sangre y orina (si es necesario).
- Hemoglobina glucosilada y fructosamina (objetivo = fructosamina <450 μmol/L) (si está disponible y se justifica).

Información al cliente

- Mantener los productos con insulina alejados de las temperaturas extremas. Si se guardan en la heladera, permitir que retomen la temperatura ambiente antes de inyectarlos.
- Los clientes deben ser instruidos en las técnicas apropiadas para cargar la insulina en la jeringa, que incluyen la rotación del frasco, no agitarlo antes de retirar la insulina y usar el tamaño apropiado de jeringa en relación con la concentración de insulina (no confundir las jeringas de 40 U con las de 100 U).
- Se debe aprender y practicar la técnica apropiada para inyección junto con el cliente antes de enviar al animal a la casa.
- Se deben revisar con el propietario los signos indicadores de hipoglucemia.
- Escribir para el propietario un protocolo con los procedimientos de control y los pasos a seguir ante una hipoglucemia.
- Cuando se viaja, la insulina no debe llevarse en el equipaje de mano que pasará por el escaneo de vigilancia de los aeropuer-

tos. Por lo general, la estabilidad de la insulina no se verá afectada por un solo escaneo; sin embargo, una exposición más allá de lo "normal" o pasajes repetidos a través de estos equipos de vigilancia pueden alterar la potencia de la insulina.

Química y biosíntesis

El componente endocrino del páncreas está organizado como islotes discretos (islotes de Langerhans) que contienen 4 tipos celulares, cada uno de los cualese elabora una hormona diferente. La insulina es producida por las células beta, que representan el 60 a 80% del islote. La insulina es una proteína que consiste en dos cadenas, designadas A y B, con 21 y 30 aminoácidos respectivamente, que se conectan mediante dos uniones disulfuro. La composición de aminoácidos de la insulina se ha determinado en varias especies de animales. Las insulinas canina, porcina y de ciertas ballenas (esperma y barba) son idénticas en estructura; la insulina ovina es idéntica a la caprina. Las insulinas bovina, ovina, equina y canina difieren sólo en las posiciones 8, 9 y 10 de la cadena A. La insulina porcina difiere de la humana por un aminoácido (alanina en lugar de treonina en el terminal carboxi de la cadena B ([en posición B30]), y la bovina lo hace por dos alteraciones adicionales en la cadena A (la treonina e isoleucina en las posiciones A8 y A10 son sustituidas por alanina y valina, respectivamente). De las especies domésticas, la insulina felina es la más similar a la bovina, difiriendo sólo en un aminoácido (en la posición 18 de la cadena A). La insulina humana difiere de la de conejo por un solo aminoácido. Existe un solo gen de insulina y un solo producto proteico en la mayoría de los mamíferos (las insulinas múltiples parecen ser frecuentes entre los peces).

A los fines terapéuticos, las dosis y concentraciones de insulina se expresan en unidades (U). Una U de insulina es igual a la cantidad requerida para reducir la concentración sanguínea de glucosa en un conejo en ayunas hasta 45 mg/dl (2,5 mM). Todas las preparaciones comerciales de insulina humana fabricadas en los Estados Unidos en la actualidad se expenden en solución o suspensión en una concentración de 100 U/ml, que es aproximadamente 3,6 mg de insulina/ml; de igual manera, 1 U de insulina equivale más o menos a 36 µg de insulina.

La insulina es una proteína pequeña; la insulina humana tiene un peso molecular de 5808. La secreción de insulina es un proceso estrechamente regulado con el propósito de mantener estables los niveles de la glucosa en sangre durante el ayuno y la alimentación. Esta regulación se alcanza por el interjuego coordinado de diversos nutrientes, hormonas gastrointestinales y pancreáticas, y neurotransmisores autónomos. El estímulo primario para la secreción de la insulina endógena es la glucosa.

La insulina regular es una solución estéril de acción rápida, preparada por medio de la precipitación de la insulina en presencia de cloruro de cinc para formar cristales de insulina-cinc. La insulina regular a 100 U/ml es una solución transparente e incolora o casi incolora. La coloración, la turbidez o la viscosidad inusual de la solución indican deterioro o contaminación.

La insulina isofánica, conocida más comúnmente como NPH, es una suspensión estéril de cristeles de insulina cinc de acción intermedia junto con sulfato de protamina en agua neutralizada para inyección.

La insulina porcina lenta es una suspensión acuosa estéril de insulina porcina purificada que consiste en un 30% de insulinacinc amorfa y 70% de insulina-cinc cristalina. Sólo está disponible en una concentración de 40 U y la suspensión es turbia o lechosa, caracterizada por una mezcla de cristales o partículas sin forma uniforme.

La suspensión cinc-protamina (PZI) está compuesta por un 90% de insulina bovina y 10% de insulina porcina combinada con cinc y protamina (un extracto proteico proveniente de los testículos de un salmón), lo que enlentece la liberación de insulina hacia los tejidos. La insulina PZI es transparente (no turbia) con sedimento blanco (sin grumos) que cuando se mezcla con suavidad se parece a una leche acuosa. Está disponible sólo en una concentración de 40 U.

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana de larga acción producida por tecnología recombinante a partir de ADN utilizando una cepa de laboratorio no patógena de *E. coli*. Difiere de la insulina humana por el hecho de que el aminoácido asparagina de la posición A21 está sustituido por glicina y se agregan dos argininas en el terminal C de la cadena B. El producto inyectable consiste en insulina glargina disuelta en un líquido acuoso transparente, que sólo está disponible en una concentración de 100 U.

Los productos de insulina humana, porcina purificada y bovina/porcina tienen un pH neutral de, aproximadamente, 7-7,8 mientras que la insulina glargina tiene un pH ácido de alrededor de 4.

Estabilidad/Almacenamiento/Compatibilidad

Los fabricantes recomiendan que todos los productos con insulina deben ser almacenados en la heladera, pero deben ser protegidos de temperaturas de congelamiento (no guardar a temperaturas inferiores a 2 °C). El congelamiento puede alterar la estructura proteica y disminuir la potencia. El agregado de partículas y el daño a los cristales se pueden notar a simple vista o requerir un examen microscópico. Es necesario evitar las temperaturas altas extremas (superiores a 30 °C) o la exposición directa a la luz del sol (esto podría ocurrir cuando la insulina se guarda en la guantera del auto o contra una ventana), ya que pueden producirse productos de transformación de la insulina y la formación de fibrillas. Aunque los elaboradores recomiendan un almacenamiento máximo de 30 días a temperatura ambiente, los estudios han mostrado, en realidad, que la insulina regular mantiene la estabilidad durante 24-30 días a 25 °C. Un estudio mostró la pérdida del 5% de la potencia biológica después de unos 36 meses a 25 °C.

Según el prospecto, la insulina glargina tiene una fecha de vencimiento de 28 días después de producido el primer "pinchazo" del frasco (esto es válido para todos los productos con insulina autorizados para uso humano) y almacenado a temperatura ambiente, aunque informes clínicos indican que los frascos abiertos almacenados en la heladera pueden ser usados durante un lapso de hasta 6 meses; descartar el frasco de inmediato, si se observa cualquier tipo de coloración en la solución. La contaminación bacteriana y la precipitación asociada con los cambios de pH pueden causar turbidez (Marshal y Rand, 2006).

Para los animales que requieren pequeñas dosis de glargina, se puede preferir usar un cartucho de 3 ml en lugar de los frascos de 10 ml para prevenir la necesidad de un uso prolongado más allá de la fecha recomendada de descarte.

La floculación de la insulina NPH humana puede aparecer 3-6 semanas después de abrir el frasco. El deterioro en el control de la glucemia puede aparecer antes de la congelación del frasco. Si se presenta una hiperglucemia inexplicada, se deberá usar un nuevo frasco de insulina.

La insulina regular y la NPH pueden ser almacenadas en jeringas plásticas o de vidrio bajo refrigeración durante 5 a 7 días sin pérdida de la potencia. Un estudio no encontró degradación después de un almacenamiento de 14 días de refrigeración. Otros autores mencionan que las jeringas precargadas con insulina son

estables durante 30 días cuando se guardan en la heladera. En general, se acepta que las jeringas con insulina puedan ser almacenadas durante 28 días bajo refrigeración sin temor a la pérdida de la potencia.

La insulina regular es **compatible** con las siguientes drogas/soluciones: solución salina normal, soluciones de NPT (aminoácidos al 4%, dextrosa al 25% con electrólitos y vitaminas; se debe batir la bolsa cada tanto para evitar la separación de los componentes), tosilato de bretilio, clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de oxitetraciclina y clorhidrato de verapamilo. La insulina regular puede ser mezclada con otros productos con insulina (excepto con la glargina) usados en medicina veterinaria (por ej., NPH, PZI, etc.).

La insulina regular es **incompatible** cuando se mezcla con las siguientes drogas/soluciones: aminofilina, amobarbital sódico, clorotiacida sódica, citarabina, clorhidrato de dobutamina, nitrofurantoína sódica, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, fenitoína sódica, secobarbital sódico, bicarbonato de sodio, sulfisoxazol sódico y tiopental sódico. La compatibilidad depende de factores tales como el pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas para obtener información más específica.

Diluir la insulina. Más allá del uso inmediato, la insulina debe diluir sólo con los diluyentes estériles específicos provistos por el elaborador del producto. Los diluyentes para la insulina regular (Humulin® R) y la insulina NPH (Humulin® N) y frascos estériles pueden obtenerse vía telefónica. La insulina diluida es estable durante 4 (lo preferible) a 6 semanas y debe guardarse en la heladera. Para uso inmediato, la insulina (excepto la glargina) puede ser diluida con solución salina normal para inyección, pero la potencia no puede anticiparse después de 24 horas. La insulina glargina no debe ser diluida ni mezclada, porque la acción prolongada depende de su pH.

Adsorción. Se ha demostrado la adsorción de la insulina regular a la superficie de los envases de las soluciones para infusión IV, el vidrio y el plástico (que incluye el PVC, el etileno vinilo acetato, el polietileno y otras poliolefinas), las tubuladuras y los filtros. Se estima una pérdida de la potencia en el rango de 20% a 80%, aunque lo observado con más frecuencia es 20-30%. El porcentaje adsorbido es inversamente proporcional a la concentración de la insulina, y puede incluir otros factores tales como la cantidad del área de superficie del envase, el volumen de llenado de la solución, el tipo de solución, el tipo y el largo de la tubuladura de administración IV, la temperatura, la exposición previa de la tubuladura a insulina y la presencia de otras drogas, sangre, etc. El proceso de adsorción es instantáneo y la mayor parte ocurre en los primeros 30-60 minutos. Para saturar los sitios de unión y liberar una dosis más predecible al paciente a través de una infusión IV, se recomienda que los primeros 50 ml que corren por la tubuladura sean descartados.

Jeringas para insulina. Las jeringas están diseñadas para usar con una insulina de concentración específica con los cobertores de las agujas codificados en color de acuerdo con la concentración. Las jeringas 40 U tienen color rojo, mientras que las 100 U son de color naranja. Las jeringas para 40 U contienen 0,5 ml y tienen 20 marcas. Usando una insulina de 40 U en una jeringa de 40 U, cada marca equivale a una unidad de insulina. Las jeringas 100 U están disponibles en 0,3 ml, 0,5 ml y 1 ml. Usando una insulina de 100 U en una jeringa de 100 U, una marca equivale a una unidad de insulina.

Las jeringas de tuberculina también pueden ser utilizadas pero esto no suele recomendarse, porque la posibilidad de confusión es

importante. Si se usan jeringas de 100 U o jeringas de tuberculina para dosificar una insulina de 40 U:

- Determinar la dosis de insulina requerida.
- Si se usan jeringas 100 U (la parte superior es naranja), multiplicar las unidades requeridas de insulina 40 U por 2,5 (por ej.,: si se requieren 10 unidades, 10 x 2,5 = 25 unidades).
- Si se usan jeringas para tuberculina, multiplicar la dosis requerida de insulina 40 U x 0,025 (por ej.: si se necesitan 10 unidades, 10 x 0,025 = 0,25 ml).

Reutilización de las jeringas para insulina. Se ha sugerido la reutilización de las jeringas descartables para insulina, a los efectos de reducir los costos para el propietario. Sin embargo, las jeringas descartables suelen estar siliconadas y la reutilización puede dar lugar a la contaminación de los frascos con aceite de silicona, y causar un precipitado blanco y la disminución de la efectividad biológica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Insulina-cinc porcina en suspensión, 40 U/ml en frascos de 10 ml (acción intermedia); *Vetsulin*® (Intervet) en EE,UU.; *Caninsulin*® (Intervet) en Canadá y Europa; (Rx). La FDA la aprobó para su uso en perros.

Insulina-cinc protamina (90 % bovina, 10% porcina), 40 U/ml en frascos de 10 ml (acción prolongada); *PZI VET*® (IDEXX); (Rx). No está del todo aprobada por la FDA, pero se permite su distribución siguiendo la Política para Productos Veterinarios Médicamente Necesarios, para su uso en gatos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nota: listado parcial; incluye sólo aquellos productos que se utilizan con frecuencia en medicina veterinaria.

Insulina regular inyectable, (acción corta):

Humana (ADN recombinante): 100 U/ml en frascos de 10 ml; *Humulin® R* (Eli Lilly); *Novolin® R y Novolin® R Prefilled* (Novo Nordisk); (producto de venta libre).

Isofánica (NPH; Neutra Protamina Hagedorn) (acción intermedia): Humana (ADN recombinante), 100 U/ml en frascos de 10 ml, 5 jeringas precargadas de 1,5 ml cada una y 5 dispositivos de inyección en lápiz de 3 ml cada uno; Humulin® N (Lilly); Novolin® N & Prefilled (Novo Nordisk); (producto de venta libre).

Cartuchos (suspensión) con insulina humana (ADN recombinante), 100 U/ml en cajas con 5 cartuchos de 1,5 ml cada uno y 5 cartuchos de 3 ml cada uno; *Novolin N® PenFill* (Novo Nordisk); (producto de venta libre).

Combinación: insulina isofánica & regular (inyectable):

Humana (ADN recombinante), 100 U/ml, con 70% de insulina isofánica (NPH) y 30% de insulina regular inyectable, en 5 dispositivos de inyección en lápiz de 3 ml cada uno, frascos de 10 ml y 5 jeringas precargadas de 1,5 ml cada una; Humulin® 70/30 (Lilly); Novolin® 70/30 & Prefilled (Novo Nordisk); (producto de venta libre).

Cartuchos (suspensión) con insulina humana (ADN recombinante), 100 U/ml; 70% de insulina isofánica (NPH) y 30% de insulina regular inyectable en cajas con 5 cartuchos de 1,5 ml cada uno y 5 cartuchos de 3 ml cada uno; *Novolin 70/30® PenFill* (Novo Nordisk); (producto de venta libre).

Insulina humana (ADN recombinante) inyectable: 100 U/ml; 50% de insulina isofánica (NPH) y 50% de insulina regular inyectable, en frascos de 10 ml; *Humulin® 50/50* (Lilly); (producto de venta libre).

Insulina glargina (acción prolongada):

Insulina humana (ADN recombinante), 100 U/ml en frascos de 10 ml y cartuchos de 3 ml, para su uso con *OptiClik*; *Lantus*® (Aventis); (Rx).

INTERFERÓN ALFA (RECOMBINANTE HUMANO)

Roferon-A®, Intron-A®

INMUNOMODULADOR

Consideraciones al recetar

- Citocina utilizada para aliviar los efectos clínicos de ciertas enfermedades virales; hay poca información científica para documentar la seguridad y la eficacia en los pequeños animales.
- Cuidado ante enfermedades autoinmunes preexistentes, enfermedades cardíacas graves, enfermedades pulmonares, diabetes inestable, infecciones herpéticos, hipersensibilidad a la droga o alteraciones en el SNC.
- Efectos adversos: en los gatos, los efectos adversos parecen ser poco frecuentes con la vía oral; dosis más altas administradas por vía parenteral pueden causar malestar, fiebre, reacciones alérgicas, mielotoxicidad y mialgia.

Usos/Indicaciones

En el pasado, el principal uso del interferón-alfa en medicina veterinaria se ha centrado en la administración oral en gatos para el tratamiento de la enfermedad no neoplásica causada por el virus de la leucemia felina. El interferón oral también puede ser útil para el tratamiento de la infección ocular por herpes.

El interferón omega felino ha estado disponible recientemente en varios países y puede ser muy útil para el tratamiento de las enfermedades virales tanto en gatos como en perros. Posterior a ésta, se encontrará una monografía al respecto.

Farmacologia/Acciones

Los efectos farmacológicos de los interferones son amplios y complejos. Es suficiente decir que el interferón-alfa tiene efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores. Se piensa que sus actividades antiproliferativa y antiviral se deben a sus efectos sobre la síntesis de ARN, ADN y proteínas celulares (oncogenes incluidos). Los mecanismos de sus actividades neoplásicas no se comprenden bien, pero es probable que estén relacionados también con dichos efectos.

Farmacocinética

El interferón-alfa es mal absorbido después de la administración oral debido a su degradación por parte de las enzimas proteolíticas; los estudios no han detectado niveles medibles en la circulación sistémica, pero puede ocurrir cierto grado de absorción a través de la mucosa gastrointestinal superior.

El interferón-alfa es ampliamente distribuido a través de todo el cuerpo, aunque no ingresa bien en el SNC. No se sabe si cruza

la placenta. El interferón-alfa es libremente filtrado por los glomérulos, pero es absorbido por los túbulos renales, donde es metabolizado por el ribete en cepillo o los lisosomas. El metabolismo hepático es de menor importancia. La vida media plasmática en los gatos es de 2,9 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Cuando se usa por vía parenteral, considerar los riesgos versus los beneficios en los pacientes con enfermedad autoinmune preexistente, enfermedad cardíaca grave, enfermedad pulmonar, diabetes inestable, infecciones por herpes, hipersensibilidad a la droga o alteraciones del SNC.

Efectos adversos

Cuando se administra por vía oral en gatos, los efectos adversos parecen ser poco frecuentes. Las dosis más altas dadas por vía parenteral a gatos pueden causar malestar, fiebre, reacciones alérgicas, mielotoxicidad y mialgia. Los gatos que reciben interferón-alfa humano por vía parenteral pueden desarrollar una significativa cantidad de anticuerpos contra el producto después de 7-8 semanas de tratamiento. Cuando se usa por vía sistémica en las personas, los efectos adversos han incluido anemia, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, cambios en la sensibilidad del gusto, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, mareo, síndrome similar a "gripe", hipotensión transitoria, erupción cutánea y boca seca; excepto el síndrome similar a "gripe", la mayoría de los efectos adversos se relacionan con la dosis y pueden variar en función de la enfermedad tratada.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad durante la preñez no ha sido establecida; altas dosis dadas por vía parenteral en monos no causaron efectos teratogénicos, pero aumentó la actividad abortiva. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si esta droga se excreta por la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información al respecto. Determinar la dosis con cuidado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben interferón, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ACICLOVIR, ZIDOVUDINA Y VIDARABINA. Puede ocurrir una actividad antiviral aditiva o sinérgica cuando el interferón-alfa es usado junto con zidovudina (AZT) o aciclovir. Este efecto no parece ocurrir con la vidabarina, aunque sí puede producirse un aumento de la toxicidad. La importancia veterinaria de estas posibles interacciones no está clara.

Posologías

CANINOS:

Para el linfoma cutáneo por células T y casos graves de papilomas orales/cutáneos:

a) 1,5-2 millones unidades/m², SC, 3 veces por semana (White, 2000).

Para inmunosupresión:

a) 1 U/5kg, oral, 1 vez por día durante 7 días. Hacer el tratamiento semana por medio o en forma continua (Greene y Watson, 1998).

FELINOS:

Para la úlcera indolente del labio:

a) 60-120 U, oral o SC, por día (White, 2000).

Para el tratamiento de gatos infectados con ViLeF:

a) Baja dosis: 30 U por gato, oral, por día durante 7 días, en un esquema de semana por medio; dosis alta: 10.000-1.000.000 U/kg, SC, 1 vez por día. Son pocos los estudios controlados grandes para determinar cuál de los tipos de tratamientos inmunomoduladores (interferón u otros agentes) puede beneficiar a los gatos infectados con el ViLeF, si es que alguno lo hace (Levy, 2004).

Para el tratamiento de los gatos infectados con VIF:

- a) Para las infecciones crónicas: 30 U/gato, oral, por día, semana por medio; repetir el ciclo. También puede usarse un tratamiento oftálmico tópico: una gota de 25-50 UI/ml de solución salina en el ojo afectado cada 4-6 horas (Powell, 2002).
- b) Para las infecciones agudas en gatitos que ponen en peligro la vida: 10.000 UI/kg, SC, por día durante un lapso de hasta 3 semanas (Lappin, 2003b).

Para el tratamiento de los gatos infectados con el virus de la peritonitis infecciosa felina:

a) Para la forma exudativa (húmeda): 20.000 U/gato, IM, 1 vez por día durante 14-21 días. Para la forma no exudativa (seca): 30 U/gato, oral, 1 vez por día durante 7 días. Hacer el tratamiento semana por medio (Greene y Watson, 1998). Para preparar una solución de 3 U/ml para administración oral: usando el frasco con 3 millones de UI (véase más adelante), diluir todo el contenido en 100 ml de agua estéril y mezclar bien. La solución resultante contiene, aproximadamente, 30.000 UI/ml. Tomar 0,1 ml de esta solución y agregarlo a un litro de solución salina estéril, que tiene agregado 4 ml de albúmina al 25%. La albúmina es opcional, pero agrega estabilidad. Ahora, la solución tiene 3 U/ml. Dividirla en alícuotas de 15 ml, y congelarlas, preferiblemente, a -70 °C. Descongelarlas en la medida que sea necesario y mantenerlas en la heladera. Descartar la porción no usada después de 60 días. Descartar la solución de 30.000 U/ml no usada dentro de las 2-3 horas de haber realizado la dilución inicial.

La preparación de la solución para 30 U/ml para administración oral: usando el frasco con 3 millones de unidades (véase más adelante), diluir todo el contenido en un sachet de 1 litro de solución salina normal estéril y mezclar bien. La solución resultante contiene, aproximadamente, 3000 UI/ml. Dividirla en alícuotas de 1 o 10 ml, y congelarlas. Diluyéndola 100 veces más (agregar 1 ml de la solución con 3000 UI/ml a 100 ml de solución salina estéril o 10 ml de la solución con 3000 U/ml a 1000 ml de solución salina estéril) dará lugar a una solución con 30 UI/ml. Algunos han aconsejado dividir la solución diluida en alícuotas de 1 ml, las que se pueden congelar hasta 1 año; descongelar según sea necesario. Una vez descongelada, la droga puede ser refrigerada hasta 1 semana. La congelación de las soluciones más diluidas se asocia con pérdida de la actividad, a menos que se agregue una proteína como la albúmina (véase anterior). (Greene, Hartmann y col., 2006).

Información al cliente

Los propietarios deben saber la naturaleza "experimental" de este compuesto y comprender que la eficacia y la seguridad no han sido establecidas.

Química/Sinónimos

Preparado mediante ingeniería genética en cultivos de *E. coli* con genes de leucocitos humanos, el interferón-alfa-2a está disponible en el comercio como una solución estéril o polvo estéril. El interferón-alfa humano es una proteína compleja que contiene 165 o 166 aminoácidos.

El interferón también puede ser conocido como IFN-alfa, interferón-alfa, Ro-22-8181 (interferón-alfa-2a), Sch-30500 (interferón-alfa-2b); hay muchas marcas comerciales internacionales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos disponibles en el comercio deben ser almacenados en la heladera; no congelar el diluyente acompañante. No exponer las soluciones a temperatura ambiente durante más de 24 horas. No agitar vigorosamente las soluciones.

Un artículo que propone usar este producto en gatos con el virus de la leucemia felina menciona que después de diluir el frasco con 3 millones de UI en un litro de solución salina, la solución resultante sigue siendo activa durante años si se congela o durante meses si es refrigerada. Sin embargo, no hay datos que corroboren esta mención.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Interferón-alfa-2a recombinante (IFN-Ar o IFLrA), (inyectable): jeringas precargadas: 3 millones UI/jeringa (jeringas para un solo uso de 0,5 ml); 6 millones UI/jeringa (jeringas para un solo uso de 0,5 ml); 9 millones UI/jeringa (jeringas para un solo uso de 0,5 ml); 8 millones UI/jeringa (jeringas para un solo uso de 0,5 ml); Roferon-A® (Hoffman La-Roche); (Rx).

Interferón-alfa-2b recombinante (IFN-alfa2; rIFN-a2; a-2-interferón) (polvo para inyección): 5 millones UI/frasco; 10 millones UI/frasco; 18 millones UI/frasco; 25 millones UI/frasco y 50 millones, con frascos de 1 ml, 2 ml o 5 ml de diluyente; *Intron A*® (Schering); (Rx).

Interferón-alfa-2b recombinante (IFN-alfa2; rIFN-a2; a-2-interferón) (inyectable): 3 millones UI/dosis; 5 millones UI/dosis y 10 millones UI/dosis en cartuchos multidosis; $Intron\ A^{\otimes}$ (Schering); (Rx).

Interferón-alfa-2b recombinante (IFN-alfa2; rIFN-a2; a-2-interferon) (solución para inyección): 3 millones UI/frasco, 5 millones UI/frasco, 10 millones UI/frasco, 18 millones UI/frasco y 25 millones UI/frasco en paquetes de 3, 5 y 10 frascos o jeringas; y frascos multidosis (22,8 millones UI/3,8 ml/frasco o 32 millones UI/3,2 ml/frasco); *Intrón A*® (Schering); (Rx).

Interferón-alfa-N3 (derivado de leucocitos humanos) (inyectable): 5 millones UI/ml (8 mg de cloruro de sodio, 1,74 mg de fosfato dibásico, 0,2 mg de fosfato monobásico de potasio, 0,2 mg de cloruro de potasio) en frascos de 1 ml; *Alferon N*® (Interferon Sciences Inc); (Rx).

INTERFERÓN-OMEGA

Virbagen Omega®, Interferón-Omega Recombinante de Origen Felino, rFelFN Omega

INMUNOMODULADOR

Consideraciones al recetar

- ▶ Citocina inmunomoduladora autorizada para el tratamiento de gatos con el virus de la leucemia felina y el virus de inmunodeficiencia felina, y también para los perros con parvovirosis; este producto no se comercializa en los EE. UU.
- Parece ser bien tolerado; los efectos adversos incluyen: hipertermia, vómitos, y en gatos diarrea y fatiga.
- Aumento en el nivel de la ALT y disminución de los recuentos eritrocitario, leucocitario y plaquetario.
- ▶ El tratamiento puede ser muy costoso.

Usos/Indicaciones

El interferón-omega (felino) está autorizado (en la Unión Europea) para perros de 1 mes de edad o más para la reducción de la mortalidad y de los signos clínicos de la parvovirosis (forma entérica). En los gatos de 9 semanas de edad o más, está autorizado para ser usado en el tratamiento de la enfermedad por el virus de la leucemia felina y de inmunodeficiencia felina en estadios clínicos no terminales. Puede ser beneficioso para el tratamiento del moquillo canino, las infecciones agudas por el calicivirus felino, la peritonitis infecciosa felina o, por vía tópica, para la queratitis herpética felina, pero aún se están recolectando datos que documenten su eficacia.

Farmacología/Acciones

El interferón omega es un interferón tipo I relacionado con el interferón-alfa. Su principio de acción antiviral no es tan directo pero bloquea la replicación viral al actuar sobre las células infectadas con el virus que inhibe el ARNm y las proteínas de translación. También puede provocar un aumento inespecífico de los mecanismos de defensa.

Farmacocinética

Se ha mencionado que la farmacocinética del interferón-omega en los perros y los gatos es similar a la de los interferones humanos. Después de la inyección intravenosa, el interferón-omega se une con rapidez a los receptores específicos de varios tipos de células. Los niveles tisulares más altos se encuentran en el hígado y los riñones. El interferón es filtrado por los glomérulos renales y catabolizado en los riñones. En los perros, el volumen de distribución en estado estable es 0,1 L/kg. Hay una eliminación bifásica; para la porción alfa la vida media es de 3,14 horas, mientras que para la porción beta es de 0,24 horas. La depuración corporal total es 6,9 ml/min/kg.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante advierte contra el hecho de aplicar una vacuna mientras el animal está siendo tratado con interferón-omega y no vacunarlo hasta que parezca estar recuperado. Debido a que las enfermedades causadas por el virus de la leucemia felina y por el virus de la inmu-

nodeficiencia felina se asocian con inmunosupresión, el fabricante hace mención a que las vacunaciones en los gatos están contraindicadas durante y después del tratamiento con interferón-omega.

Hay varios interferones diferentes disponibles en medicina humana (varios subtipos de interferón alfa, beta o gamma); uno no puede remplazar al otro.

Efectos adversos

En los gatos y los perros, se ha registrado la presentación de hipertermia (ocurrida 3-6 horas después de la administración) y vómitos. También se han observado una ligera disminución de los recuentos de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, y un aumento de la ALT, pero estos parámetros retornan a los valores normales una semana después de la última aplicación.

Además, los gatos pueden presentar heces blandas o leve diarrea y fatiga transitoria. La administración intravenosa en los gatos puede causar aumento de la incidencia y de la gravedad de los efectos adversos.

Los perros pueden desarrollar anticuerpos contra el interferón-omega, si el tratamiento es prolongado (más allá del período de dosificación aprobado) o si se repite.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad durante la preñez o la lactancia no ha sido establecida.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Una dosis 10 veces superior a la recomendada en perros y gatos produjo leve letargo/somnolencia, ligera hipertermia y un leve aumento de las frecuencias respiratoria y cardíaca. En los animales evaluados, los signos se resolvieron dentro de los 7 días y no se requirió tratamiento.

Interacciones medicamentosas

No se han informado interacciones medicamentosas al tiempo de escribir esta monografía, pero se lo debe usar con cuidado cuando se emplean otras drogas que pueden ser hepatotóxicas o mielosupresoras.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones específicas para considerar.

Posologías

E CANINOS:

a) Para el tratamiento de la parvovirosis: 2,5 millones U/kg, IV, 1 vez por día durante 3 días. Cuanto antes sea tratado el perro, mayor será la posibilidad de éxito (Información en el prospecto del producto; Virbagen Omega® - Virbak UK).

FELINOS:

a) Para el tratamiento de las enfermedades causadas por el virus de la leucemia felina y el de la inmunodeficiencia felina: 1 millón U/kg, SC, 1 vez por día durante 5 días. Tres ciclos separados de 5 días de duración, comenzando en los días 0, 14 y 60 (Información en el prospecto del producto; Virbagen Omega® - Virbac UK).

Controle

- Controlar la eficacia para la infección tratada.
- Hemograma completo y pruebas de función hepática.

Información al cliente

Esta droga es mejor administrada en pacientes internados, donde puedan ser observados y se les pueda realizar el tratamiento de soporte necesario.

Química/Sinónimos

El interferón omega de origen felino es un tipo de interferón recombinante 1, obtenido a partir del gusano de seda después de la inoculación con un baculovirus recombinante. Se comercializa como un polvo liofilizado con un solvente separado.

El interferón omega recombinante de origen felino también puede ser conocido como: omega-interferón, interferón-ω, IFNω, IFN-ω (recombinante felino), rFelFN-ω y Virbagen Omega®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto veterinario comercial debe ser almacenado en su caja original, refrigerado a 4 °C ± 2 °C) y protegido de la congelación. Se le ha designado una vida de almacenamiento de 2 años, si es mantenido en forma apropiada. Una vez reconstituido con la solución de cloruro de sodio isotónica provista, debe ser usado de inmediato, ya que no contiene conservadores; sin embargo, se ha informado que es estable durante al menos 3 semanas, cuando se refrigera. No se encontraron datos sobre la estabilidad de la solución reconstituida cuando es congelada. Los fabricantes mencionan: no mezclar con cualquier otra vacuna o producto inmunológico, excepto con el solvente provisto para usar con el producto.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en los EE.UU.

En la Unión Europea:

Interferón omega recombinante de origen felino: 10 millones de U/frasco; Virbagen Omega® (Virbac); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos. En algunos países, se puede encontrar un frasco con 5 millones de unidades.

La FDA puede permitir una importación legal hacia los EE.UU. para su uso compasivo en animales; para más información, véase Instrucciones para la Importación Legal de Drogas para Uso Compasivo en los EE.UU., en el Apéndice.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

IPECACUANA, JARABE DE

Véase también información sobre Descontaminación en el Apéndice

EMÉTICO

Consideraciones al recetar

- Agente emético para uso oral en perros y gatos.
- ▶ Contraindicaciones: en roedores o conejos; en pacientes hipóxicos, disneicos, en shock, con falta de reflejos faríngeos normales, convulsiones, comatosos, con grave depresión del SNC o en los casos en los que la función del SNC se está deteriorando, con vómitos repetidos previos, que han ingerido ácidos fuertes, álcalis u otros cáusticos, o en aquellos que muestran extrema debilidad.
- Por lo general, está contraindicado después de la ingestión de destilados del petróleo.
- De Cuidado después de la ingestión de estricnina u otros estimulantes del SNC (puede precipitar el desarrollo de convulsiones), disfunción cardíaca grave preexistente, o anormalidades esofágicas o gástricas.
- ▶ Efectos adversos: son poco frecuentes a las dosis usuales, pero puede inducir lagrimeo, salivación y un aumento de las secreciones bronquiales; también vómitos repetidos.
- Interacciones con el alimento.

El jarabe de ipecacuana puede inducir vómitos en perros y gatos después de la ingestión de ciertos compuestos tóxicos o de sobredosis de drogas.

Farmacología/Acciones

Se cree que los principales alcaloides presentes en el jarabe de ipecacuana (emetina y cefaelina) causan las principales acciones farmacológicas de la droga. La ipecacuana actúa tanto por irritación gástrica local como por acción central por medio de la estimulación de la zona gatillo quimio receptora del vómito. Sin embargo, para que se produzca el vómito, los centros bulbares deben tener la capacidad de respuesta. El contenido del estómago y del tracto intestinal superior puede ser evacuado por la ipecacuana.

Farmacocinética

Es poco lo que se sabe respecto de la farmacocinética de la ipecacuana o de sus alcaloides. La cantidad absorbida tiende a variar mucho entre pacientes. Cuando se administra a perros y gatos, es común que se produzca el vómito dentro de los 10 a 30 minutos (promedio = 23 minutos).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los eméticos pueden ser un aspecto importante en el tratamiento de la ingestión oral de toxinas, pero no deben ser usados sin criterio. Los eméticos no deben emplearse en roedores ni conejos, porque no son capaces de vomitar o las paredes del estómago no son lo suficientemente fuertes como para tolerar el acto de emesis. También están contraindicados en pacientes que presentan hipoxia, disnea, shock, falta de reflejos faríngeos normales, convulsiones, coma, grave depresión del SNC o cuando la función del SNC está deteriorada, o el paciente está muy débil. La administración de eméticos debe ser suspendida en aquellos pacientes que han padecido vómitos repetidos previamente. Los eméticos están contraindicados en aquellos que han ingerido álcalis, ácidos fuertes u otros cáusticos, ya que se corre el riesgo de mayor daño esofágico o gástrico con la emesis. Debido a los riesgos de aspiración, los eméticos suelen estar contraindicados después de la ingestión de derivados de la destilación del petróleo, pero pueden ser empleados cuando los riesgos de toxicidad del compuesto son mayores que los riesgos de aspiración. El uso de eméticos después de la ingestión de estricnina u otros estimulantes del SNC puede precipitar convulsiones.

La mayoría de las veces, los eméticos no eliminan más del 80% del material presente en el estómago (por lo general, el 40-60%), y la inducción exitosa de la emesis no es indicativa del fin de un control apropiado o de un tratamiento. Debido a los posibles efectos cardiotóxicos de la droga, usar con cuidado en los animales con disfunción cardíaca grave preexistente.

Debido a su gusto no placentero, los propietarios pueden tener dificultades en el momento de administrar el producto a un gato.

Advertencia: no confundir el jarabe de ipecacuana con el extracto líquido de ipecacuana, el cual es 14 veces más potente que el jarabe y podría causar cardiotoxicidad y muerte si se usa con la dosis del jarabe. El extracto líquido no se comercializa en los Estados Unidos.

Efectos adversos

A la dosis recomendada, la ipecacuana rara vez exhibe efectos tóxicos, pero puede inducir lagrimeo, salivación y un aumento de las secreciones bronquiales. En las personas, la ipecacuana ha causado vómitos, diarrea o letargo demorados en muy pocas ocasiones.

Si después de la segunda administración de ipecacuana no se produce la emesis, muchos profesionales recomiendan un lavado gástrico para remover el tóxico ingerido debido a la posibilidad de cardiotoxicidad o al desarrollo de vómitos prolongados.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si los alcaloides de la ipecacuana se excreten en la leche; tener cuidado.

Sobredosis/Toxicidad aguda

La sobredosis con ipecacuana puede dar lugar a una importante cadiotoxicidad con arritmias, hipotensión o miocarditis mortal. No hay un antídoto específico, pero se puede administrar carbón activado para ayudar a adsorber cualquier resto de ipecacuana no absorbido; también se debe aplicar tratamiento de soporte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ipecacuana, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ CARBÓN ACTIVADO. A pesar de que el carbón activado adsorberá el jarabe, y varias referencias veterinarias mencionan que la ipecacuana no debe ser usada cuando se contempla el uso de carbón activado, el jarabe puede darse inicialmente, seguido

por la administración del carbón una vez que el vómito ha ocurrido.

■ LECHE, PRODUCTOS LÁCTEOS Y BEBIDAS CARBONADAS (gaseosas). Estos productos no deben ser administrados junto con ipecacuana, ya que la eficacia de esta última puede disminuir.

Posologías

CANINOS:

Para inducir el vómito:

- a) 1-2,5 ml/kg, oral; si el animal tiene el estómago casi vacío, dar 5 ml/kg de agua inmediatamente después de la ipecacuana (Beasley y Dorman, 1990).
- b) 2-6 ml, oral (Rumbeiha, 2000).
- c) 1-2 ml/kg, oral; no exceder 15 ml totales por perro; repetir en 20 minutos, si no ocurre la emesis. Si no se produce el vómito después de la segunda dosis, realizar lavado gástrico para recuperar la ipecacuana (Bailey, 1989).

FELINOS:

Para inducir el vómito:

- a) 3,3 ml/kg oral; debido a que los gatos rechazan el jarabe, puede ser preferible diluirlo 50:50 con agua (en un volumen total de 6,6 ml/kg) y administrarlo por sonda gástrica o nasogástrica (Beasley y Dorman, 1990).
- b) 1-2 cucharadas de té (5-10 ml), oral; se puede requerir una segunda dosis, pero si no es efectiva, efectuar un lavado gástrico (Reid y Oehme, 1989).
- c) 1-2 ml/kg oral; repetir en 20 minutos, si la emesis no ocurre. Si tampoco se produce después de la segunda dosis, realizar un lavado gástrico para recuperar la ipecacuana
 (Bailey, 1989).

Controles

- Hay que controlar la función cardíaca (frecuencia/ritmo, presión sanguínea) en los animales susceptibles, y si el animal no vomita después de la administración de ipecacuana.
- Los vómitos deben ser cuantificados; hay que examinar su contenido y guardarlo, si es posible, para un posterior análisis.

Información al cliente

Si los clientes son instruidos para usar este producto en la casa o en tránsito hacia la ayuda profesional, deben guardar el vómito producido para su posterior análisis.

Química/Sinónimos

El jarabe de ipecacuana se prepara a partir de ipecacuana en polvo, que deriva de la raíz y los rizomas de ciertas plantas. La ipecacuana tiene dos alcaloides activos: emetina y cefaelina. Cada ml de jarabe de ipecacuana contiene 70 mg de ipecacuana en polvo (1,23-1,57 mg de alcaloides solubles en éter). Este jarabe tiene un olor característico y se presenta como un jarabe transparente, hidroalcohólico color ambar.

El jarabe de ipecacuana también puede ser conocido como ipecac, ipecacuanha, ipecac, jarabe de ipecacuanha, ipecacuanhae radix, raíz de ipecacuana, *Ipeca®*, *Ipecacuanha Tincture®*, *Ipecavom®*, *Ipetitrin®* u *Orpec®*.

Almacenamiento/Estabilidad

El jarabe de ipecacuana debe ser almacenado en envases herméticos a temperaturas inferiores a 25 °C. Aunque el jarabe puede ser efectivo durante varios años posteriores a la fecha de vencimiento,

· se ha descrito la demora de la acción emética o la falta de eficacia con el uso del producto vencido; el producto vencido no puede ser recomendado para su uso, si existe una alternativa.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Jarabe de ipecacuana (uso oral): 1,5-1,75% en alcohol en 15 ml y 30 ml; (producto de venta libre); 2% en alcohol en 15 ml y 30 ml; genérico; (Rx).

IPODATO SÓDICO

AGENTE ANTITIROIDEO

Consideraciones al recetar

- Yoduro orgánico de elaboración magistral, que puede ser útil en algunos gatos para el tratamiento médico del hipertiroidismo.
- ▶ Muy poca experiencia.
- Es menos efectivos en gatos con hipertiroidismo
- ▶ La eficacia puede ser transitoria.
- ▶ Se pueden hacer formulaciones magistrales.

Usos/Indicaciones

El ipodato puede ser útil en algunos gatos para el tratamiento médico del hipertiroidismo cuando el metimazol (o el carbimazol) no puede ser tolerado. Debido a que tiene un mecanismo de acción diferente al del metimazol, el ipodato podría ser útil en la reducción de la dosis de aquel (y de de esta forma, su toxicidad).

Farmacología/Acciones

La eficacia del ipodato en el tratamiento del hipertiroidismo podría deberse, principalmente, a la inhibición de la conversión de T₄ a T₃. Puede también bloquear los receptores de T₃ y, así, proteger el corazón de los efectos hipertrofiantes del hipertiroidismo. Puede bloquear las acciones de la TSH.

Farmacocinética

La droga es bien absorbida después de la administración oral. No se dispone de otros datos farmacocinéticos pertinentes en gatos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ipodato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al producto. Debe ser usado con cautela en aquellos que tienen reacciones previas a los compuestos yodados. Las personas con disfunción hepática no deben recibir múltiples dosis de la droga, ya que se ha producido toxicidad renal en unos pocos pacientes. Se recomienda usar con cuidado en las personas con hiperuricemia (posible nefropatía por ácido úrico).

Efectos adversos

Se ha informado que los gatos toleran bien el ipodato, pero pueden volverse refractarios al tratamiento después de un período de tiempo relativamente corto. Los productos que contienen yodo para uso oral pueden causar molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, calambres e inapetencia). En las personas, se ha informado la presentación de erupción cutánea, prurito, mareo y dolor de cabeza.

Seguridad en reproducción y lactancia

Si se administra a gatas preñadas, el hipotiroidismo congénito es una posibilidad.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se ha encontrado información específica. Los gatos han tolerado dosis de hasta 400 mg/día.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ipodato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ YODO RADIOACTIVO. El ipodato puede interferir con el tratamiento de yodo radioactivo. Se sugiere tratar no antes de 2 semanas después de suspender la administración del ipodato (3-4 semanas o más, si es posible).

Consideraciones de laboratorio

- El ipodato puede aumentar el tiempo de retención de la bromosulfoftaleína y la concentración sérica de bilirrubina.
- Pueden presentarse resultados falsos positivos en la determinación de proteínas en orina.

Posologías

FELINOS:

Para el tratamiento médico del hipertiroidismo en los pacientes que no pueden tolerar el metimazol y en aquellos cuyos propietarios no autorizan la cirugía o la terapia con yodo radioactivo:

- a) 100-200 mg totales, oral, 1 vez por día (Lorenz y Melendez,
- b) 50 mg/gato oral, 2 veces por día; si no se obtiene una "buena" respuesta clínica, se puede aumentar la dosis (a intervalos de 2 semanas) a 150 mg/día (100 mg a la mañana y 50 a la tarde) y luego a 200 mg/día (100 mg 2 veces por día). Los gatos con grave hipertiroidismo tienen menos probabilidades de responder (Murray y Peterson, 1997).
- c) Para usar antes de la cirugía: 15 mg/kg, oral, cada 12 horas (Jones, 2006).

Controles

- Eficacia clínica (frecuencia cardíaca, peso corporal, etc.).
- T₃ sérica (nota: la T₄ no cambió, se mantuvo alta en el grupo de estudio).

Información al cliente

- Se debe recalcar a los propietarios que esta droga disminuirá las hormonas tiroideas excesivas, pero no cura el cuadro, y que es necesario que se comprometan a cumplir con el esquema terapéutico para tener éxito.
- La eficacia a largo plazo es cuestionable.

Química/Sinónimos

El ipodato sódico, un yodo orgánico radiopaco administrado por vía oral, se presenta como un polvo cristalino fino blanco-blanquecino. Es libremente soluble en alcohol y en agua. Cada cápsula con 500 mg contiene 61,4% (o 333,4 mg) de yodo.

El ipodato cálcico también puede ser conocido como: calcio iopodato, ipodato de calcio, Solu-Biloptin® y Solubiloptine®.

El ipodato sódico también puede ser conocido como: sodioiopodato, sodio ipodato, ipodato de sodio, NSC-106962, *Bilivist®* y *Oragrafin®*.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas deben ser almacenadas en envases herméticos y protegidas de la acción de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ninguno; debe obtenerse en una farmacia magistral.

Nota: la mayoría de los estudios que usan ipodato en gatos han sido llevados a cabo con ipodato de calcio. Es probable que el ipodato sódico sea casi equivalente. Si la farmacia magistral tiene acceso al ipodato cálcico, se recomienda usar esa forma.

IPRATROPIO, BROMURO DE

Atrovent®

ANTIMUSCARÍNICO POR INHALACIÓN

Consideraciones al recetar

- Antimuscarínico usado por inhalación en el tratamiento adyuvante de los cuadros broncoconstrictivos.
- Hay muy poca información sobre su uso en los pequeños animales.
- ▶ Posiblemente seguro.
- Puede ser necesario administrarlo con bastante frecuencia; su duración de acción es relativamente corta.

Usos/Indicaciones

Administrado por vía local (por inhalación), el bromuro de ipratropio puede ser usado para el tratamiento adyuvante de los cuadros broncoespásticos.

Farmacología/Acciones

El ipratropio inhibe los reflejos vagales, antagonizando la acetilcolina. Se impiden los aumentos de la concentración intracelular de monofosfato de guanosina cíclica secundarios a la acetilcolina, lo que reduce la contracción del músculo liso bronquial.

Farmacocinética

Debido a que el medicamento es administrado por inhalación, es mínima la cantidad de droga que se absorbe hacia la circulación sistémica. En las personas, la vida media de eliminación es de unas 2 horas. En los gatos sanos con broncoespasmo inducido experimentalmente, la inhalación de ipratropio brindó la máxima eficacia durante 4 horas, aproximadamente. Cuando se combinó con albuterol (salbutamol) la eficacia resultó mayor (Leemans, Kischvink y col., 2006). En los caballos, la duración del efecto es de 4-6 horas, aproximadamente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ipratropio está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a la droga o a otros derivados de la atropina.

Debe ser usado con cautela en otros cuadros en los que los antimuscarínicos puedan ser peligrosos, tales como el glaucoma de ángulo estrecho, obstrucción del cuello de la vejiga o hipertrofia prostática.

Efectos adversos

Es poco probable que los efectos adversos sean importantes. En ocasiones, se produce irritación traqueal o bronquial. Es posible la presentación de reacciones alérgicas, y algunos pacientes desarrollan efectos anticolinérgicos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las grandes dosis orales en los animales de laboratorio no causaron efectos teratogénicos. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría B para su uso durante los dos primeros trimestres del embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Es probable que su uso durante la lactancia sea seguro.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No es probable que la sobredosificación sea un hecho a considerar. La droga no es bien absorbida por vía oral o después de la inhalación, y la DL₅₀ oral para los animales de laboratorio fue superior a 1 g/kg.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ipratropio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS ANTICOLINÉRGICAS. Pueden causar efectos antimuscarínicos aditivos.
- AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS (por ej., albuterol). Pueden producir efectos terapéuticos aditivos.

Consideraciones de laboratorio

No se observó ninguna interacción para tener en cuenta.

Posologías

EQUINOS:

Para la obstrucción recurrente de las vías aéreas:

a) 90-180 g por inhalación en aerosol cada 12 horas (Rush, 2006a).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

- Si se usan inhaladores con dosificador, no usar después de 200 aplicaciones, incluso cuando parezca que aún queda medicamento; no se puede asegurar la presencia de ingrediente activo; no agitar el recipiente antes de usar.
- Este medicamento no es para utilizar en un ataque asmático agudo, sino que es para el tratamiento de mantenimiento.

Química/Sinónimos

El bromuro de ipratropio se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino. Es soluble en agua y poco soluble en alcohol. El pH de una solución al 1% está entre 5 y 7,5.

El bromuro de ipratropio también puede ser conocido como Sch-1000; hay muchos nombres comerciales, que incluyen el Atrovent®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La solución para inhalación debe ser almacenada a temperatura ambiente y protegida de la acción de la luz. Mantenerla dentro del estuche de papel aluminio hasta el momento de ser usada. El inhalador dosificador debe mantenerse a temperatura ambiente.

La solución para nebulización puede ser mezclada con albuterol o metaproterenol, si se utiliza dentro de 1 hora.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ipratropio, bromuro de (solución para inhalación): 0,02% (500 μg) en UD con 2,5 ml; genérico (Dey); (Rx).

Ipratropio, bromuro de (aerosol para inhalación): cada aplicación libera 17 µg con el inhalador dosificador de 12,9 g; Atrovent® HFA (BI); (Rx).

Ipratropio, bromuro de (aerosol para inhalación): cada aplicación libera 18 µg con el dosificador de 14,7 g; Atrovent® (BI); (Rx).

Existen atomizadores nasales y en combinación con albuterol; DuoNeb® (Dey); y como inhalador dosificador, Combivent® (BI).

IRBESARTÁN

Avapro®

BLOQUEANTE DE LOS RECEPTORES PARA LA ANGIOTENSINA II

Consideraciones al recetar

- ▶ Bloqueante de los receptores para la angiotensina Il que puede ser útil en el tratamiento de perros con hipertensión secundaria a insuficiencia renal.
- Muy poca experiencia en medicina veterinaria.
- No es seguro durante la preñez.

Usos/Indicaciones

Aunque la experiencia en medicina veterinaria es mínima, el irbesartán puede ser útil para el tratamiento de la hipertensión canina asociada con la insuficiencia renal. Puede ser efectivo para tratar la insuficiencia cardíaca cuando los perros no son capaces de tolerar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de la ECA), aunque se carece de documentación sobre dicho uso. En un estudio en el que se usasron dosis muy altas de irbesartán (60 mg/kg, oral, 2 veces por día) en perros con regurgitación mitral subaguda, no se observó mejoría en la función ventricular izquierda o en la prevención de la remodelación del ventrículo izquierdo (Perry, Wei y col., 2002).

Farmacología/Acciones

El irbesartán es un bloqueante de los receptores para la angiotensina II. Por medio del bloqueo selectivo del receptor AT,, la síntesis y la secreción de aldosterona se reducen y causan vasodilatación y disminución de la excreción de potasio y aumento de la de sodio. Si bien las concentraciones plasmáticas de renina y de angiotensina II están aumentadas, esto no contrarresta los efectos del descenso de la presión sanguínea del irbesartán. Este producto no interfiere con la respuesta a la sustancia P o a la bradiquinina.

El irbesartán no necesita ser convertido a metabolito activo como el losartán (Cozaar®). Los perros, a diferencia de las personas, no convierten el losartán en un metabolito activo.

Farmacocinética

Después de una sola dosis de 30 mg/kg, oral, en perros con hipertensión renal inducida experimentalmente, el nivel máximo de irbesartán ocurrió entre 3 y 4 horas más tarde, y la vida media de eliminación fue de, aproximadamente, 9 horas. Después de una dosis de 30 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 8 días, la vida media de eliminación fue de, aproximadamente, 21 horas (Huang, Qiu y col., 2005).

En las personas, la absorción es rápida y la biodisponibilidad varía entre el 60% y el 80%. El nivel máximo se produce en 1,5-2 horas, aproximadamente. La biodisponibilidad no es alterada por la presencia de alimento. El 90% de la droga circulante está unida a las proteínas plasmáticas, y cruza la barrera hematoencefálica y la placenta en pequeñas cantidades. El irbesartán es metabolizado en el hígado por medio de glucuronidación y oxidación; los metabolitos no son activos. Tanto los metabolitos como la droga sin modificación son eliminados, principalmente, en las heces y, en menor extensión, en la orina. La vida media de eliminación terminal es de 11-15 horas. No se requiere el ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En los pacientes que presentan depleción de volumen o de sodio hay que corregir estos defectos antes de comenzar el tratamiento. No usar en pacientes hipotensos. En las personas, la droga está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la misma. No debe ser usado durante la preñez (véase Seguridad en reproducción).

Efectos adversos

No se conoce cuál es el perfil de efectos adversos, debido al poco uso de este medicamento. En las personas, los efectos adversos observados con mayor frecuencia incluyen diarrea, dispepsia, fatiga y marea/hipotensión ortostáticos.

Seguridad en reproducción y lactancia

El irbesartán no es seguro durante la preñez. Los estudios llevados a cabo en ratas preñadas que recibieron altas dosis mostraron el desarrollo de varias anormalidades fetales (cavitación de la pelvis renal, hidrouréter, ausencia de papila renal). Dosis más pequeñas en conejos causaron aumento de muerte materna y aborto espontáneo. En las personas, la droga es considerada particularmente teratogénica durante el 2do y el 3er trimestre de la gestación. Durante este período, la FDA clasifica esta droga como de categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) Si se detecta la preñez en pacientes que están recibiendo irbesartán, la droga debe ser suspendida lo antes posible.

Debido a que se han detectado pequeñas cantidades de irbesartán en la leche de ratas, y al hecho que hay un interés importante acerca de la seguridad del uso de la droga en neonatos, los fabricantes recomiendan no usarla en mujeres lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las ratas y los ratones sobrevivieron a una sobredosis oral aguda superior a 2000 mg/kg. Los efectos que probablemente se vean en una situación de sobredosis incluyen hipotensión y bradicardia o taquicardia; el tratamiento es de soporte. Contactar con un centro de control de intoxicación animal para recibir más información.

Interacciones medicamentosas

En las personas o en animales, no se han descrito interacciones medicamentosas clínicamente importantes. Debido a las acciones farmacológicas de la droga, usar con cuidado con otras drogas que provoquen la disminución de la presión sanguínea.

Consideraciones de laboratorio

No se han observado interacciones que deban ser tenidas en cuenta.

Posologías

CANINOS:

a) Como una alternativa a los inhibidores de la ECA para el tratamiento de la hipertensión asociada con insuficiencia renal: 5 mg/kg, oral, cada 12-24 horas (Brown, 2004).

Controles

- Presión sanguínea, frecuencia cardíaca.
- Concentración sérica de nitrógeno ureico, creatinina y electrólitos.
- Efectos adversos: posiblemente, gastrointestinales (diarrea), somnolencia/cambios en la actividad.

Información al cliente

- Los clientes deben comprender que la experiencia veterinaria con este medicamento es limitada, y que el perfil de efectos adversos no es bien conocido; cualquier cosa que no sea usual deberá ser informada al veterinario.
- Puede ser administrado con alimento o con el estómago vacío.

Química/Sinónimos

El irbesartán es un antagonista no péptido de la angiotensina II y se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino. Es casi insoluble en agua y poco soluble en alcohol.

El irbesartán también puede ser conocido como: BMS 186295, SR 47436, Irbesartanum, Aprovel®, Arbit®, Avalide®, Avapro®, Cavapro®, Coaproval®, Ecard®, Ibsan®, Irban®, Irbes®, Yretensa®, Irovel®, Irvell®, Isart® y Karvea®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de irbesartán deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA

Irbesartán (tabletas): 75 mg, 150 mg y 300 mg; Avapro® (Bristol-Myers Squibb); (Rx).

Irbesartán (tabletas): 150 mg irbesartán con 12,5 mg de hidroclorotiacida; 300 mg de irbesartán con 12,5 o 25 mg de hidroclorotiacida; *Avalide*® (Bristol-Myers Squibb); (Rx).

ISOFLUPREDONA, ACETATO DE

PredeF 2X®

GLUCOCORTICOIDE INVECTABLE

Para el uso tópico u ótico de isoflupredona, véanse Agentes dermatológicos para uso tópico y Agentes Óticos, en el Apéndice.

Consideraciones al recetar

- Glucocorticoide inyectable de uso autorizado en bovinos, caballos y porcinos para lograr efectos antiinflamatorios e inmunosupresivos.
- ▶ Menos probabilidades de causar un parto temprano que la dexametasona o la betametasona, pero aun así, evitar su uso durante la preñez.
- ▶ Puede tener efectos mineralocorticoides en caballos y bovinos; se ha observado hipopotasemia.

Usos/Indicaciones

El acetato de isoflupredona es un potente glucocorticoide que puede ser utilizado como antiinflamatorio o inmunosupresor. Las indicaciones autorizadas para la isoflupredona incluyen: tratamiento adyuvante en la cetosis bovina, alivio del dolor y la claudicación asociados con cuadros musculoesqueléticos, reacciones de hipersensibilidad aguda, tratamiento adyuvante de infecciones abrumadoras con grave toxicidad, shock, tratamiento de soporte ante situaciones estresantes (por ej., cirugía), distocia, placenta retenida, cuadros oculares inflamatorios, mordedura de víbora y paresia del parto.

En los caballos, la isoflupredona ha sido empleada por vía parenteral para reducir la inflamación asociada con la obstrucción recurrente de las vías aéreas.

Si bien la droga podría ser usada en los pequeños animales, se recomienda usar otros productos aprobados para perros y gatos con los que haya mayor experiencia y disponibilidad.

Farmacología/Acciones

La potencia antiinflamatoria de la isoflupredona es, aproximadamente, 17 veces la de la hidrocortisona (cortisol). El prospecto hace mención a que la actividad glucocorticoide de la isoflupredona es 50 veces la de la hidrocortisona y 10 veces la de la prednisolona, medida por medio del depósito de glucógeno en el hígado de ratas. Tiene mínima actividad mineralocorticoide, pero trabajos recientes han demostrado que puede causar hipopotasemia.

Para más información sobre las acciones farmacológicas asociadas con los glucocorticoides, véase la monografía Glucocorticoides, información general sobre los.

Farmacocinética

No se encontraron valores farmacocinéticos específicos. El fabricante menciona que, en los bovinos, la actividad gluconeogénica persiste durante 48 horas después de la administración.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El uso sistémico de los glucocorticoides suele estar contraindicado ante infecciones fúngicas sistémicas (a menos que sean usados en la terapia de remplazo en la enfermedad de Addison), cuando se administran por vía IM en pacientes con trombocitopenia idiopática y en aquellos con hipersensibilidad a algún compuesto en particular. Debido a su posible efecto ulcerogénico, los glucocorticoides deben ser usados con extremo cuidado en pacientes con úlceras gastrointestinales activas o susceptibles a ellas. Emplear con cuidado en los pacientes con diabetes mellitus.

El uso a largo plazo en animales jóvenes en crecimiento debe ser llevado a cabo con cuidado, ya que puede producir una disminución del crecimiento.

No usar en terneros que están destinados a faena.

Véase Seguridad en reproducción, para obtener información sobre su uso durante la preñez.

Efectos adversos

Los efectos adversos suelen estar asociados con la administración a largo plazo de los glucocorticoides, en particular si se dan a dosis altas; por lo general, estos efectos se manifiestan como signos de hiperadrenocorticismo. Sin embargo, investigaciones recientes han indicado que aun una sola dosis administrada a bovinos lecheros puede causar hipopotasemia. Posibles efectos adversos incluyen: reducción de la producción de leche, hipopotasemia, demora en la cicatrización de las heridas, ulceración gastrointestinal, aumento de la tasa de infección, exacerbación de una diabetes mellitus/hiperglucemia, pancreatitis, hepatopatía, disfunción renal, osteoporosis, laminitis (en caballos), hipotiroidismo e hiperlipidemia.

Cuando se administran en animales jóvenes en crecimiento, los glucocorticoides pueden retardar el crecimiento.

Seguridad en reproducción y lactancia

Evitar el uso de este producto durante la preñez. Los glucocorticoides pueden inducir el aborto o el parto precoz en los estadios finales de la gestación; se observan con mayor frecuencia en rumiantes. La isoflupredona parece tener un menor potencial abortivo (como la hidrocortisona, la prednisolona y la triamcinolona) que los esteroides tales como la dexametasona, betametasona o flumetasona; puede inducir parto prematuro con retención de placenta y su uso debe ser evitado durante los estadios finales de la preñez.

Los glucocorticoides usados durante el primer tercio han sido vinculados a varios efectos teratogénicos, tanto en perros como en animales de laboratorio. Su administración puede reducir la producción de leche. Los glucocorticoides no unidos a las proteínas plasmáticas ingresarán a la leche. Altas dosis o la administración por tiempo prolongado a las madres podrían inhibir el crecimiento en animales recién nacidos que están amamantando.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que una sola sobredosis de isoflupredona cause efectos dañinos. Si los signos clínicos indican intervención, llevar adelante un tratamiento de soporte.

El uso a largo plazo de los glucocorticoides puede conducir a importantes efectos adversos. Véase Efectos adversos para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben isoflupredona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS (digoxina). Si se produce hipopotasemia, aumentan las posibilidades de toxicidad digitálica; se recomienda controlar seriamente los niveles de potasio y digitálicos.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (furosemida, tiacidas). La administración concomitante de éstos junto con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.

- SALICILATOS. Los glucocorticoides pueden reducir los niveles de salicilatos en sangre.
- DROGAS ULCEROGÉNICAS (por ej., AINE). La administración conjunta con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal.
- VACUNAS, TOXOIDES, BACTERINAS. Después de la administración de vacunas, toxoides o bacterinas, puede producirse una disminución de la respuesta inmune; los pacientes que están recibiendo corticosteroides a dosis inmunosupresoras no deberían recibir, en la mayoría de los casos, vacunas a virus vivos atenudados, ya que la replicación viral puede aumentar.

Consideraciones de laboratorio

- Los glucocorticoides pueden aumentar los niveles séricos de colesterol, y los niveles sérico y urinario de glucosa.
- Los glucocorticoides pueden disminuir el nivel sérico de potasio.
- Los glucocorticoides pueden suprimir la liberación de hormona tiroestimulante (TSH) y reducir los valores de T3 y T4; la atrofia de la glándula tiroides ha sido descrita luego de la administración de glucocorticoides por largo tiempo.
- Los resultados correspondientes a las intradermorreacciones pueden estar suprimidos por los glucocorticoides.
- Los glucocorticoides pueden causar resultados falsos negativos en la prueba del tetrazolio nitroazul para las infecciones bacterianas sistémicas

Posologías

BOVINOS:

a) Para las indicaciones sistémicas autorizadas: 10-20 mg totales, IM, acordes al tamaño del animal y la gravedad del cuadro a tratar. La dosis puede repetirse en 12-24 horas, si está indicado (Información en el prospecto del producto; Predef 2X® - Pharmacia & Upjohn).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI)

- a) Para indicaciones sistémicas autorizadas: 5-20 mg totales, IM; repetir según sea necesario. Para la administración intrasinovial: 5-20 mg o más, en función del tamaño de la cavidad articular (Información en el prospecto del producto; Predef 2X®- Pharmacia & Upjohn).
- b) Para la administración intraarticular: 4-20 mg; tiene una duración de acción corta a media. (Goodrich, 2006)
- c) Para el tratamiento de la obstrucción recurrente de las vías aéreas: 10-14 mg totales, IM, 1 vez al día para un caballo que pese 450-500 kg (Lavoie, 2003).
- d) Para el tratamiento de la obstrucción recurrente de las vías aéreas: 0,03 mg/kg, IM, 1 vez por día. Los pacientes fueron tratados durante 14 días y desarrollaron una disminución significativa del nivel sérico de potasio (Picandet, Leguillette y col., 2003).

PORCINOS:

a) Para las indicaciones sistémicas autorizadas: 5 mg totales, IM, para un animal de 136 kg. Ajustar la dosis en forma proporcional para un animal más grande o más pequeño (Información en el prospecto del producto; Predef 2X® -Pharmacia & Upjohn).

Controles

■ Las inyecciones únicas pueden no requerir control más allá de la observación del paciente por eficacia y efectos adversos, pero se debe considerar la evaluación del nivel sérico de potasio.

- El uso continuo requiere un mayor control, que incluye: función renal y hepática, hemograma completo, glucosa en sangre y electrólitos en suero.
- Se puede indicar la realización de una prueba con estimulación por ACTH para determinar la extensión en la que se suprimió el eje hipotálamo-pituitaria suprarrenal.
- Considerar el control de la hormona tiroidea ante el uso prolongado, o si el paciente exhibe signos asociados con deficiencia de la hormona tiroidea.

Información al cliente

- Si se usa en bovinos lecheros, advertir al productor que la producción de leche puede verse afectada.
- Si los propietarios son los que van a administrar el producto, deberán tener cuidado para hacerlo siguiendo sólo las instrucciones dadas por el veterinario.

Química/Sinónimos

El acetato de isoflupredona es un corticosteroide sintético fluorado con un peso molecular de 420,5. La inyección comercial es una suspensión acuosa que también contiene citrato de sodio, polietilenglicol 3350 y povidona.

El acetato de isoflupredona puede también ser conocido como: U-6013, acetato de 9alfa-fluoroprednisolona y *Predef 2x*®.

Almacenamiento/Estabilidad

El producto inyectable debe ser guardado a temperatura ambiente controlada (20-25 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Isoflupredona, acetato de: 2 mg/ml de suspensión acuosa para inyección en frascos de 10 ml y 100 ml; *Predef 2x*® (Pharmacia & Upjohn); (Rx). En EE. UU., el *Predef 2x*® está aprobado para su uso en bovinos, caballos y porcinos.

El tiempo de retiro previo a faena es 7 días; no debe ser usado en terneros que serán procesados en faena. No hay tiempo de retiro para ordeñe en los EE. UU., pero en Canadá se especifica un tiempo de retiro de 72 horas.

La isoflupredona también se encuentra en productos tópicos y óticos. Para más información véase Agentes dermatológicos, tópicos y óticos, en el Apéndice.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

ISOFLURANO

Isoflo®, Iso-Thesia®

ANESTÉSICO GENERAL INHALATORIO

Consideraciones al recetar

- ▶ Anestésico general inhalatorio.
- Contraindicaciones: antecedentes o predisposición a hipertermia maligna.
- ▶ Cuidado con el aumento del líquido cefalorraquídeo, o trauma craneano, o en miastenia gravis.
- ▶ Efectos adversos: hipotensión relacionada con la dosis, depresión respiratoria y efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, íleo); por lo general, la cardiodepresión es mínima a las dosis que causan un plano anestésico quirúrgico. La presentación de arritmias es poco frecuente.
- Puede ser fetotóxico.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El isoflurano es un anestésico inhalatorio que tiene ventajas distintivas sobre el halotano o el metoxiflurano, debido a su menor depresión miocárdica y sensibilización a los efectos de las catecolaminas; su uso es seguro ante enfermedades hepáticas o renales. El isoflurano tiene un costo más alto que el metoxiflurano o el halotano, lo que constituye una desventaja.

Los caballos pueden recuperarse con mayor rapidez que con el halotano, pero son más susceptibles a la miopatía asociada con el anestésico.

Farmacología/Acciones

Si bien el mecanismo preciso por el cual los anestésicos inhalatorios ejercen sus efectos no se conoce con precisión, ellos pueden interferir el funcionamiento de las células nerviosas en el cerebro por medio de su acción a nivel de la matriz lipídica de la membrana. Algunos efectos farmacológicos claves observados con el isoflurano incluyen: depresión del SNC, depresión de los centros termorreguladores de la temperatura corporal, aumento del flujo sanguíneo cerebral, depresión respiratoria, hipotensión, vasodilatación, depresión miocárdica (menos que con el halotano) y relajación muscular.

La concentración alveolar mínima (CAM; en %) en oxígeno para el isoflurano varía con las especies: perro = 1,5; gato = 1,2; caballo = 1,31; personas = 1,2. Hay varios factores que pueden alterar la CAM (estado ácido/base, temperatura, otros depresores del SNC presentes en el cuerpo, edad, enfermedades agudas en ese momento, etc.).

Farmacocinética

El isoflurano es velozmente absorbido a través de los alvéolos y se distribuye con rapidez hacia el SNC; atraviesa la placenta. Gran parte de la droga se elimina a través de los pulmones; sólo un 0,17% se metaboliza en el hígado, y sólo se forma una muy pequeña cantidad de fluoruros inorgánicos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El isoflurano está contraindicado en pacientes con antecedentes o predisposición a la hipertermia maligna. Debe ser usado con cuidado (beneficios vs riesgos) en pacientes con aumento del líquido cefalorraquídeo, trauma craneano o miastenia gravis.

Efectos adversos

La hipotensión (secundaria a vasodilatación, no a cardiodepresión) puede ocurrir y se considera un efecto relacionado con la dosis. Se han documentado depresión respiratoria relacionada con la dosis y efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, íleo). Si bien la mayoría de las veces la depresión cardíaca es mínima a la dosis que causa planos anestésicos, puede ocurrir. Rara vez se observan arritmias.

Seguridad en reproducción y lactancia

Algunos estudios en animales han indicado que el isoflurano puede ser fetotóxico. En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro, si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben isoflurano, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Usar con cuidado junto con anestésicos halogenados, ya que puede ocurrir un bloqueo neuromuscular aditivo.
- LINCOSAMIDAS. Usar con cuidado junto con anestésicos halogenados, ya que puede ocurrir un bloqueo neuromuscular aditivo.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES.

 Puede ocurrir una acción bloqueante aditiva.
- SUCCINILCOLINA. Su uso junto con anestésicos inhalatorios puede inducir una mayor incidencia de efectos cardíacos (bradicardia, arritmias, paro sinusal y apnea) y, en los pacientes susceptibles, hipertermia maligna.
- SIMPATICOMIMÉTICOS (dopamina, epinefrina, norepinefrina, efedrina, metaraminol, etc.). Si bien el isoflurano sensibiliza el miocardio a los efectos de los simpaticomiméticos en menor medida que el halotano, pueden presentarse arritmias. Si se necesita usar alguna de estas drogas, deben ser empleadas con cautela, y en una dosis significativamente reducida junto con un control intensivo del paciente.

Posologías

■ CANINOS Y FELINOS:

(Nota: las concentraciones dependen del flujo de gas nuevo; cuanto menor es este flujo, mayor será la concentración requerida.)

- a) Inducción con 5%; mantenimiento con 1,5-2,5% (Papich, 1992).
- b) 0,5-3% (por inhalación) (Hubbell, 1994).

■ HURONES/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: usando un sistema no recirculante: Inducción con 2-3% y mantenimiento con 0,25-2%. (Anderson, 1994; Adamcak y Otten, 2000).
- b) Hurones: después de una premedicación con medetomidina 50-100 μg/kg. La atropina 0,05 mg/kg, SC, se usa para contrarrestar la hipersalivación y la bradicardia: Comenzar

con el isoflurano a 1-2% es menos irritante para el hurón y causa menos forcejeo. Usar un sistema no recirculante. Considerar la intubación en aquellas cirugías que se prolongarán durante más de 30 minutos. Para el dolor posquirúrgico usar butorfanol a 0,1 mg/kg, SC, o buprenorfina a 0,02 mg/kg, SC, (Johnson, 2006c).

REPTILES:

- a) Dar isoflurano al 5% y oxígeno dentro de una bolsa plástica transparente o de una cámara de inducción. Llenar la cámara con el gas y sellarla. El tiempo de inducción puede tomar 30-60 minutos, pero se puede acortar a 15-30 minutos con un aumento de la profundidad anestésica, si el animal es inyectado con 10-20 mg/kg de ketamina (SC o IM). Los pacientes deben ser mantenidos calientes por medio de la colocación de una bolsa de agua. La anestesia quirúrgica puede ser determinada por medio de la pérdida del reflejo de enderezamiento. Después de la inducción, usar máscara, tubo endotraqueal o dejar la cabeza en la cámara. El nivel de mantenimiento es 3-5% (si se usa sólo isoflurano). Si ocurre apnea durante o después de la anestesia, suspender la administración del gas y aplicar suave ventilación manual, 2-4 veces/minuto junto con la administración de una pequeña dosis de doxapram IV. Por lo general, la ventilación normal reaparece en 3-5 minutos. En la mayoría de los casos, el reflejo de enderezamiento se recupera en una hora, pero el animal puede estar tranquilizado durante 24 horas (Gillespie, 1994).
- b) Gas anestésico de elección para reptiles. La inducción puede realizarse con máscara o en una "caja para gatos". El animal puede ser intubado, en especial si ha sido preanestesiado con ketamina o *Telazol*, y "bolseado" con ventilación a presión positiva. Por lo general, el mantenimiento es a 1,5-3% (Funk, 2002).

AVES:

- a) Los pequeños pájaros pueden ser anestesiados con seguridad en 15-30 segundos al 4% (Ludders, 1992).
- b) La inducción ocurre en 1-2 minutos a una concentración de 3-5%. El mantenimiento a 1,5-2% es adecuado para la mayoría de las aves. Anestésico de elección para aves; la frecuencia cardíaca puede disminuir, pero no en el mismo grado que con el halotano. La recuperación es muy rápida; la mayoría de los pacientes están parados y en la jaula dentro de los 5 minutos posteriores a la suspensión de la administración del anestésico, pero parece haber una relación directa entre el tiempo anestésico y el tiempo de recuperación (Bennett, 2002).

Controles

- Estado respiratorio y ventilatorio.
- Frecuencia y ritmo cardíacos; presión sanguínea (en particular en pacientes "de riesgo").
- Nivel de anestesia.

Química/Sinónimos

El isoflurano, un anestésico general inhalatorio, se presenta como un líquido estable, no inflamable e incoloro. Tiene un olor etéreo, mohoso, inconfundible, levemente picante. A 20 °C, la densidad específica es de 1496 y la presión de vapor es de 238 mm Hg.

El isoflurano también puede ser conocido como: compuesto 469, isofluranum, AErrane®, Forene®, Forenium®, Forthane®, Isoflo®, Isofor®, Isoforine®, Isosol®, Isothane®, Iso-Thesia®, Lisorane®, Sofloran®, Tensocold®, Terrell® y Zuflax®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El isoflurano debe ser almacenado a temperatura ambiente; no se ve afectado relativamente por la exposición de la luz, pero debe guardarse en un envase hermético y fotorresistente. El isoflurano no ataca el aluminio, la lata, la hojalata, el hierro o el cobre.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Isoflurano anestésico inhalatorio: 99,9%/ml en frascos de 100 ml y 250 ml; *Isoflo*® (Abbott), *Isosol*® (Vedco), *Iso-Thesia*® (Butler), genérico (Halocarbon, VetOne, Phoenix Pharmaceutical); (Rx). Aprobado para su uso en caballos (no destinados a productos alimenticios) y perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Isoflurano en frascos de 100 ml; Forane® (Anaquest); Terrell® (Minrad); genérico (Abbott); (Rx).

ISONIAZIDA (INH)

Hidrazida isonicotínica ácida

ANTIMICOBACTERIANO

Consideraciones al recetar

- Antimicobacteriano que puede ser usado para la quimioprofilaxis de M. bovis o M. tuberculosis en los pequeños animales.
- ▶ El tratamiento de las infecciones activas es controvertido debido a las potenciales implicancias en salud pública asociadas con estas infecciones.
- La hepatotoxicidad y neurotoxicidad son efectos posibles; tiene un estrecho índice terapéutico.

Usos/Indicaciones

La isoniazida (INH) es usada, algunas veces, para la quimioprofilaxis en los pequeños animales que viven en hogares con personas con tuberculosis. Podría ser usada en combinación con otros antimicobacterianos para el tratamiento de infecciones por *M. bovis* o *M. tuberculosis* en perros y gatos. Sin embargo, debido a los riesgos relacionados con la salud pública, en particular en vistas del aumento de la población de personas inmunocomprometidas, el tratamiento de las infecciones por micobacterias (*M. bovis* y *M. tuberculosis*) en los animales domésticos y en los capturados es controvertido. Además, la INH tiene un estrecho índice terapéutico y la toxicidad es un punto para considerar (véase Efectos adversos).

En las personas, la isoniazida es usada, como rutina, como único agente para el tratamiento de la tuberculosis latente (prueba de tuberculina positiva) y en combinación con otros antimicobacterianos para el tratamiento de enfermedades activas.

Farmacología/Acciones

La isoniazida inhibe la síntesis del ácido micoloico, un componente de la pared celular micobacteriana; su mecanismo exacto no es bien comprendido. Es más activo contra las micobacterias que están en división activa y afecta tanto la micobacteria extracelular como la intracelular.

La isoniazida es sólo activa contra *M. tuberculosis*, *M. bovis* y algunas cepas de *M. kansasii*. En las personas, se desarrolla resistencia con

rapidez si se usa como único agente en la enfermedad clínicamente activa, pero no cuando se usa como agente profiláctico.

Farmacocinética

No se encontró información sobre la farmacocinética de la isoniazida en perros o gatos.

En las personas, se absorbe con rapidez después de la administración oral; la presencia de alimento puede disminuir algo la absorción, y la INH puede sufrir un significativo efecto de primer paso. La droga evidencia una alta distribución en el cuerpo y cruza hacia el líquido cefalorraquídeo e ingresa en el material caseoso. Es distribuida en la leche y cruza la placenta. Su afinidad por las proteínas plasmáticas es mínima (sólo 10%). En las personas, inicialmente la droga es acetilada en el hígado. La forma N-acetilada es luego nuevamente biotransformada a ácido isonicotínico y monoacetilhidrazina. Se piensa que esta última tiene un papel en la hepatotoxicidad de la droga. Como los perros, al igual que las personas, carecen de N-acetiltransferasa, puede producirse un aumento de la posibilidad de hepatotoxicidad por isoniazida en esta especie. La vida media de eliminación en los acetiladores rápidos (las personas, por ej.) es 0,5-1,6 horas y 2-5 horas en los acetiladores lentos. Los pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica pueden tener una vida media sustancialmente más prolongada (2 veces). La mayor parte de la droga se elimina por la orina como metabolitos inactivos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La isoniazida está contraindicada en los pacientes con enfermedad hepática aguda o en aquellos que desarrollaron hepatopatías mientras han tomado el medicamento en el pasado.

Debe ser usada con cuidado en los pacientes con disminución de la función hepática o grave enfermedad renal.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos asociados con la INH es la hepatotoxicidad, con aumento de la actividad sérica de las enzimas hepáticas. Otros efectos adicionales observados en los perros incluyen estimulación del SNC, neuropatía periférica y trombocitopenia. En los perros con sobredosis se ha documentado la presentación de ataxia, convulsiones, salivación, diarrea, vómitos y arritmias. No se encontró un perfil de efectos adversos para los gatos. En las personas, se observa con frecuencia la presentación de urticaria, hepatotoxicidad y neuropatía periférica; rara vez, se observan discrasias sanguíneas, lupus eritematoso sistémico y convulsiones.

Seguridad en reproducción y lactancia

La isoniazida cruza la placenta y se ha encontrado que es embriocida en algunas especies de laboratorio; sin embargo, no se han detectado efectos teratogénicos en ratones, conejos o ratas. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La isoniazida es excretada en la leche en bajas concentraciones (aproximadamente, 1-2% del nivel sérico en las personas) y se piensa que es segura para ser usada durante la lactación. Los niveles ingeridos con la leche no son lo suficientemente altos como para servir para la profilaxis de la tuberculosis en los infantes lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis con isoniazida puede ser muy importante. En los perros, la DL_{50} es de 50 mg/kg; puede ocurrir una importante toxi-

cidad, incluso ante la ingestión de una tableta con 300 mg. En las sobredosis, en perros se han documentado ataxia, convulsiones, salivación, diarrea, vómitos, acidosis y arritmias. Es muy recomendado contactar con un centro de control de toxicología animal ante el evento de ingestión inadvertida. El tratamiento puede incluir la administración de carbón activado y drogas tales como diazepam o fenobarbital para el control de las convulsiones. Puede ser necesario corregir el equilibrio hídrico y la acidosis.

Se ha sugerido la administración de piridoxina (vitamina B₆) por vía intravenosa (preferiblemente, en 30-60 minutos) en una base mg/mg de INH ingerida. Comercialmente, se dispone de un frasco de 100 mg/ml (con 1 ml), pero puede ser difícil de obtener en situaciones de emergencia. En un hospital local de medicina humana pueden tener reservas.

Interacciones medicamentosas

No se han informado interacciones medicamentosas con esta droga en los animales. Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas que reciben INH, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALFENTANILO. Se prolonga la duración de la acción del alfentanilo.
- ANTIÁCIDOS (en especial, aquellos que contienen aluminio). Disminuyen la absorción de INH.
- BENZODIACEPINAS. La INH puede reducir el metabolismo de las benzodiacepinas.
- CORTICOSTEROIDES. Pueden reducir la eficacia de la INH.
- KETOCONAZOL. La INH puede reducir la concentración sérica de ketoconazol.
- OTRAS DROGAS HEPATOTÓXICAS (por ej., acetaminofeno, itraconazol, fluconazol, metimazol, ketoconazol, fenotiacinas, sulfonamidas, estrógenos, etc.). Aumentan los riesgos de hepatotoxicidad.
- OTRAS DROGAS NEUROTÓXICAS. Aumentan el riesgo de neurotoxicidad.
- PIRIDOXINA. La INH puede antagonizar o aumentar la excreción de la piridoxina; puede ser necesario aumentar la dosis de piridoxina; puede ocurrir un aumento de la neuritis periférica, secundario a la interacción piridoxina/INH.
- FENITOÍNA. La INH puede inhibir el metabolismo y aumentar los riesgos de toxicidad por fenitoína.
- RIFAMPINA. Aumenta los riesgos de hepatotoxicidad.
- TEOFILINA. Aumenta los riesgos de toxicidad por teofilina.

INTERACCIONES ALIMENTICIAS en las personas: el **queso** (suizo, de Cheshire, etc.) o el **pescado** (atún, bonito, sardinas): la INH puede interferir con el metabolismo de la tiramina y la histamina encontrada en el pescado o el queso.

Consideraciones de laboratorio

■ La INH puede provocar falsos positivos en la determinación de la glucosuria, cuando se usa el método de la solución del sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinistest®); los métodos de la glucosa oxidasa no se ven afectados (Tes-Tape®, Clinistix®).

Posologías

CANINOS:

a) Para la quimioprofilaxis por M. tuberculosis: 10 mg/kg, oral, 1 vez por día. La droga puede ser hepatotóxica y la dosis es extrapolada de los datos de medicina humana. El tratamiento de las infecciones por M. tuberculosis o M. bovis en perros o gatos no se recomienda (Greene y Gunn-Moore, 2006).

Controles

- Examen físico, basal y periódico, que incluyen la eficacia clínica y las preguntas sobre efectos adversos.
- Datos basales y controles periódicos de: hemograma completo, función hepática y función renal.

Información al cliente

- Es mejor administrarlo con el estómago vacío.
- Para que sea efectivo, el medicamento debe ser administrado con regularidad, siguiendo las instrucciones.
- Si se olvida una toma, no duplicar la siguiente.
- Almacenar bien, fuera del alcance de los niños o de las mascotas; las sobredosis pueden ser importantes.
- Contactar con el veterinario, si se presentan algunos de los siguientes signos: vómitos, disminución de peso o pérdida del apetito, diarrea o heces blandas, cambios en la conducta o la actividad, coloración amarillenta de las partes blancas del ojo o de las membranas mucosas, o dificultad para correr o subir/bajar escaleras.

Química/Sinónimos

La isoniazida se presenta como cristales incoloros o blancos e inodoros. Es libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol. Se recomienda no usar azúcares como glucosa, fructosa o sucrosa en soluciones orales magistrales, ya que se puede formar un producto condensado que puede impedir la absorción de la droga.

La isoniazida es también conocida como INH, INAH, hidrazida isonicotínica ácida, isonicotinilhidrazida, isonicotinilhidrazina o tubazida. La INH está disponible en todo el mundo con muchos nombres comerciales, siendo algunos de los más comunes Isotamine®, Laniazid® o Nydrazid®. Cuidado: Isopyrin® es un nombre comercial de isoniazida, que en algunos países contiene ramifenazona y no isoniazida.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de isoniazida deben ser almacenadas a temperaturas inferiores a 40 °C (se prefiere entre 15 y 30 °C) en envases bien cerrados y resistentes al paso de la luz. El jarabe oral debe ser almacenado a una temperatura inferior a 40 °C (de preferencia 15-30 °C) en envases bien cerrados y resistentes al paso de la luz; protegerlo de la congelación. El producto inyectable debe ser almacenado a temperaturas inferiores a 40 °C (de preferencia, 15-30 °C); protegerlo de la luz y de la congelación. A bajas temperaturas, se pueden formar cristales en la solución inyectable; los cristales se deben redisolver, calentándola a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Isoniazida (tabletas): 150 mg y 300 mg; genérico; (Rx). Isoniazida (jarabe): 10 mg/ml en envase de 473 ml; genérico; (Rx). Isoniazida (inyectable): 100 mg/ml en frasco multidosis de 10 ml; *Nydrazid*® (Apothecon); (Rx).

Productos combinados:

120 mg de rifampina, 50 mg de isoniazida, 300 mg de pirazinamida (en tabletas); *Rifater*® (Aventis); (Rx).

300 mg de rifampina, 150 mg de isoniazida (en cápsulas); IsonaRif® (VersaPharm); Rifamate® (Aventis); (Rx).

ISOPROTERENOL, CLORHIDRATO DE

Isuprel®

AGONISTA BETA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Agonista beta inespecífico, rara vez usado para la broncoconstricción aguda, arritmias cardíacas (bloqueo AV completo), y como tratamiento adyuvante en el shock o la insuficiencia cardíaca.
- Contraindicaciones: taquicardias o bloqueo AV causado por intoxicación con glucósidos cardíacos, arritmias ventriculares que no requieren aumento de la actividad inotrópica.
- Cuidado: insuficiencia coronaria, hipertiroidismo, enfermedad renal, hipertensión o diabetes; no sustituye un adecuado tratamiento de remplazo de líquidos en el shock.
- Efectos adversos: taquicardia, ansiedad, temblores, excitabilidad, dolor de cabeza, debilidad y vómitos; es más arritmogénico que la dopamina o la dobutamina.
- Corta duración de la actividad (incluidos los efectos adversos).

Usos/Indicaciones

El isoproterenol es usado, principalmente, en medicina veterinaria en el tratamiento de la broncoconstricción aguda, arritmias cardíacas (bloqueo AV completo) y, en ocasiones, como tratamiento adyuvante en el shock o en la insuficiencia cardíaca (uso limitado debido al aumento de la frecuencia cardíaca y la arritmogenicidad ventricular).

Farmacología/Acciones

El isoproterenol es un agonista beta₁ y beta₂ adrenérgico que no tiene una actividad alfa apreciable a dosis terapéuticas. Se piensa que la actividad adrenérgica del isoproterenol es el resultado de la estimulación de la producción de AMP cíclico. Sus acciones primarias son el aumento del inotropismo y cronotropismo, relajación del músculo liso bronquial y vasodilatación periférica. El isoproterenol puede aumentar la perfusión del músculo esquelético (a expensas de los órganos vitales en el shock). Asimismo, inhibirá la liberación de histamina mediada por antígenos y la sustancia de liberación lenta de anafilaxis.

Los efectos hemodinámicos observados incluyen disminución de la resistencia periférica total, aumento del volumen minuto, aumento del retorno venoso hacia el corazón y aumento de la velocidad de descarga por el marcapasos.

Farmacocinética

El isoproterenol es rápidamente inactivado en el tracto gastrointestinal y metabolizado por el hígado después de la administración oral. La administración sublingual no tiene una absorción confiable, y los efectos pueden demorar hasta 30 minutos en presentarse. La administración intravenosa provoca efectos inmediatos, pero sólo persiste durante unos pocos minutos una vez suspendida.

Se desconoce si el isoproterenol se distribuye en la leche. Sus acciones farmacológicas son terminadas principalmente por medio de la captación tisular. El isoproterenol es metabolizado en el hígado y otros tejidos por medio de la catecol-O-metiltransferasa en un metabolito levemente activo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El isoproterenol está contraindicado en los pacientes que tienen taquicardia o bloqueo AV causado por la intoxicación con glucósidos cardíacos. También está contraindicado en las arritmias ventriculares que no requieren aumento de la actividad inotrópica.

Emplear con cuidado en pacientes con insuficiencia coronaria, hipertiroidismo, enfermedad renal, hipertensión o diabetes. El isoproterenol no sustituye una fluidoterapia de remplazo adecuada en el shock.

Efectos adversos

El isoproterenol puede causar taquicardia, ansiedad, temblores, excitabilidad, dolor de cabeza, debilidad y vómitos. Debido a su corta duración de acción, los efectos adversos suelen ser transitorios y no requieren el cese del tratamiento, pero pueden necesitar disminuir la dosis o la velocidad de infusión. Se considera que el isoproterenol es más arritmogénico que la dopamina o la dobutamina, por lo que rara vez se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), este fármaco se clasifica dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento sobrepasan con claridad los riesgos.)

No se encontró información específica sobre el uso seguro durante la lactación; sin embargo, como el isoproterenol es rápidamente desactivado en el intestino, es poco probable que represente un riesgo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Además de los signos enunciados en Efectos adversos, las altas dosis pueden causar una hipertensión inicial seguida de hipotensión, como así también taquicardias y otras arritmias. Más allá de la interrupción de la administración de la droga o la disminución de la dosis, el tratamiento se considera de soporte. Si la taquicardia persiste, se podría considerar el uso de un beta-bloqueante para el tratamiento (si el paciente no tiene enfermedad broncoespástica).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben isoproterenol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANESTÉSICOS GENERALES. Puede ocurrir un aumento del riesgo para el desarrollo de arritmias, si el isoproterenol es administrado a pacientes que han recibido ciclopropano o un anestésico carbonado halogenado. El propranolol podrá ser administrado si esto ocurre.

■ **DIGOXINA**. Puede ocurrir un aumento del riesgo de arritmias, si el isoproterenol se usa en forma concurrente con los glucósidos digitálicos.

enfermedad broncoespástica.

■ **AGENTES OXITÓCICOS.** Puede producirse hipertensión con el uso conjunto de isoproterenol con agentes oxitócicos.

■ OTROS SIMPATICOMIMÉTICOS. El isoproterenol no debe ser administrado con otros simpaticomiméticos (por ej., fenilpropanolamina), ya que puede haber un aumento de la toxicidad.

■ TEOFILINA. El isoproterenol puede aumentar el riesgo para la toxicidad con la teofilina.

Posologías

Nota: debido a las propiedades cardioestimulantes del isoproterenol, su uso parenteral en la medicina humana para el tratamiento del broncoespasmo ha sido totalmente suplantado por otras drogas más específicas para los receptores beta₂ (por ej., la terbutalina) y los métodos de administración locales (nebulización). Usar con cuidado.

CANINOS:

Para el paro sinoatrial, la bradicardia sinusal y el bloqueo AV completo:

a) 0,4 mg en 250 ml de dextrosa al 5% en agua por goteo lento hasta efecto; o *Isuprel® glossets* (5-10 mg) sublingual o rectal cada 4-6 horas (Tilley y Miller, 1986).

b) 0,04-0,08 mg/kg/min por infusión, IV; o 0,1-0,2 mg, IM, SC cada 4 horas; o 0,4 mg en 250 ml de dextrosa al 5% en agua por goteo IV lento (Morgan, 1988).

Para la broncodilatación:

a) 0,1-0,2 mg cada 6 horas, IM o SC (Papich, 1986).

FELINOS:

Para el paro sinoatrial, la bradicardia sinusal y el bloqueo AV completo:

 a) 0,4 mg en 250 ml de dextrosa al 5% en agua por goteo IV lento (Tilley y Miller, 1986).

Para el asma felino:

a) 0,2 mg en 100 ml de dextrosa al 5% en agua y administrar IV hata efecto, 3 veces por día; o 0,004-0,006 mg, IM cada 30 minutos, según sea necesario (Morgan, 1988).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS)

Para provocar broncodilatación por corto plazo:

a) Diluir 0,2 mg en 50 ml de solución salina y administrar 0,4
μg/kg por infusión IV; controlar la frecuencia cardíaca continuamente y suspender la administración cuando ella se
duplica. Los efectos pueden sólo durar 1 hora (Derksen,
1987).

Controles

- Frecuencia y ritmo cardíacos.
- Frecuencia respiratoria y auscultación durante la anafilaxis.
- Flujo urinario, si es posible.
- Presión sanguínea y gases en sangre, si está indicado y es posible.

Información al cliente

El isoproterenol inyectable debe ser usado sólo por personal entrenado en un ambiente donde se puedan efectuar los controles adecuados.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de isoproterenol es un agente beta-adrenérgico sintético que se presenta como un polvo cristalino blanco o blanquecino, libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol. El pH del producto inyectable disponible en el comercio es 3,5-4,5.

El clorhidrato de isoproterenol puede también ser conocido como clorhidrato de isoprenalina, clorhidrato de isopropilarterenol, clorhidrato de isopropilnoradrenalina, Imuprel®, Isolin®, Isuprel®, Lenoprel®, Norisodrine Aerotrol®, Proterenal®, Saventrine® y Vapo-iso®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El almacenamiento del isoproterenol se realiza en envases herméticos y resistentes al paso de la luz. Es indefinidamente estable a temperatura ambiente. Las sales de isoproterenol se oscurecerán con el tiempo si se exponen al aire, la luz o el calor. El dióxido de sulfuro o sulfitos pueden ser agregados a las preparaciones como antioxidantes. Las soluciones pueden ponerse rosadas o rosado-amarronadas, si se exponen al aire, álcalis o metales. No usar las soluciones que están coloreadas o contienen precipitados. Si el isoproterenol se mezcla con otras drogas o líquidos que resultan en una solución con un pH superior a 6, se recomienda usarlo de inmediato.

El isoproterenol inyectable es físicamente compatible con todas las soluciones para uso IV empleadas con mayor frecuencia (excepto con bicarbonato de sodio al 5%) y con las siguientes drogas: cloruro/gluceptato de calcio, cefalotina sódica, clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de dobutamina, heparina sódica, sulfato de magnesio, infusión multivitamínica, sulfato de netilmicina, clorhidrato de oxitetraciclina, cloruro de potasio, cloruro de succinilcolina, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de verapamilo y complejo vitamínico B con vitamina C.

Es incompatible cuando se la mezcla con: aminofilina o bicarbonato de sodio. La compatibilidad depende de factores tales como el pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consúltense referencias especializadas para información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Isoproterenol, clorhidrato de (inyectable): solución 1:5000 (0,2 mg/ml) en ampollas de 1 y 5 ml y frascos de 5 y 10 ml; *Isuprel*® (Sanofi Winthrop); genérico; (Rx).

Isoproterenol, clorhidrato de (inyectable): solución 1:50.000 (0,02 mg/ml) en 10 ml con aguja; $Isuprel^{\circledast}$ (Sanofi Winthrop); (Rx).

ISOSORBIDA, DINITRATO DE ISOSORBIDA, MONONITRATO DE

Isordil®, Ismo®, Imdur®

VASODILATADOR

Consideraciones al recetar

Poca experiencia clínica, pero puede tener alguna utilidad en la medicina de pequeños animales para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca.

Usos/Indicaciones

El mononitrato y el dinitrato de isosorbida son nitratos orgánicos que pueden ser útiles para reducir la precarga en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en los pequeños animales; sin embargo, se carece de experiencia investigacional y clínica que demuestre la eficacia clínica en perros y gatos. La escasa investigación indica que los perros pueden requerir dosis mucho más altas de dinitrato de isosorbida para alcanzar niveles terapéuticos que la necesaria en personas.

En los humanos, el nitrato de isosorbida se usa para el tratamiento o la prevención de la angina, el tratamiento del espasmo esofágico y como tratamiento adyuvante en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Farmacología/Acciones

Los nitratos orgánicos (por ej., nitrato de isosorbida, nitroglicerina) comparten un perfil farmacológico similar. Relajan el músculo liso vascular, causando vasodilatación, predominantemente en el lado venoso, pero también lo hacen en algún grado en las arterias y arteriolas. El mecanismo de acción se relaciona con su conversión a óxido nítrico radical libre. Se piensa que el ácido nítrico activa la guanilatociclasa, aumentando así el GMP cíclico y, eventualmente, conduciendo a la desfosforilación de la cadena liviana de miosina, lo que causa vasodilatación. En las personas, el nitrato reduce la demanda miocárdica de oxígeno, pero el mecanismo exacto para este efecto no está bien comprendido. Los nitratos antagonizan funcionalmente los efectos de la acetilcolina, la norepinefrina y la histamina. Además, los nitratos relajan toda la musculatura lisa que incluye la biliar (conductos biliares, esfínter de Oddi), bronquial, gastrointestinal (que incluye el esófago), ureteral v uterino.

Se cree que se necesita una concentración sérica de mononitrato de isosorbida por encima de los 100 ng/ml (concentración mínima de la droga) para lograr efectos hemodinámicos, tanto en los perros como en las personas. Sin embargo, un estudio llevado a cabo con perros normales y con insuficiencia cardíaca congestiva (Adin, Kittleson y col., 2001) no mostró ningún efecto hemodinámico (presión sanguínea, frecuencia cardíaca, presión venosa central, porcentaje de volumen sanguíneo torácico, porcentaje de volumen de sangre abdominal) a la dosis por medio de la que alcanza un nivel máximo de 2,352 ± 701 ng/ml.

En un estudio realizado en perros con regurgitación mitral inducida experimentalmente (Nagasawa, Takashima y col., 2003), una dosis oral de 8 mg/kg (o más) de un producto con dinitrato

de isosorbida de liberación sostenida produjo una disminución significativa de la precarga y la poscarga con aumento del volumen minuto. Los efectos fueron sostenidos durante, al menos, 10 horas después de la administración.

Farmacocinética

En los perros, el mononitrato de isosorbida presenta una biodisponibilidad de, aproximadamente, el 70% posterior a la administración oral. La dosis oral de las tabletas estándares por encima de 2 mg/kg alcanza un nivel plasmático máximo superior a 100 ng/ml, nivel que se cree es la concentración mínima de la droga requerida para lograr los efectos hemodinámicos en perros y personas. La vida media de eliminación en los perros con las tabletas estándares es 1,5 horas. Los perros (24-31 kg de peso) que recibieron 60 mg con tabletas de liberación sostenida (*Imdur*®) tuvieron un nivel plasmático máximo de unos 550 ng/ml 3 horas después de la administración. No se encontró información sobre la farmacocinética en gatos.

Es poca la información sobre la farmacocinética del dinitrato de isosorbida en los pequeños animales; se ha informado que la farmacocinética es similar en los perros y las personas. En estas últimas, tanto el dinitrato como el mononitrato de isosorbida son bien absorbidos después de la administración oral. La presencia de alimento puede demorar la velocidad de absorción, pero no su extensión. El dinitrato de isosorbida sufre un extenso metabolismo de primer paso a mononitrato de isosorbida. Este último es metabolizado principalmente en el hígado, pero no sufre metabolismo de primer paso. Los metabolitos no parecen tener actividad farmacológica y son excretados, principalmente, en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los nitratos de isosorbida no deben ser usados en pacientes en shock o empleados solos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Usar con mucho cuidado en pacientes con baja presión sanguínea o con hipovolemia.

Efectos adversos

Como hay poca experiencia en el uso de estas drogas en los animales, no se conoce bien el perfil de efectos adversos.

En las personas, los efectos adversos observados con mayor frecuencia son dolor de cabeza e hipotensión postural. La taquicardia, inquietud o efectos gastrointestinales no son infrecuentes. Hay pocos casos que manifiestan hipersensibilidad a los nitratos orgánicos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Es probable que los nitratos de isosorbida sean seguros a dosis terapéuticas durante la preñez. En conejos que recibieron dinitrato de isosorbida a dosis 35-150 veces la recomendada en personas, se ha observado un aumento (relacionado con la dosis) de la embriotoxicidad, y en las ratas que recibieron 125 veces la dosis de mononitrato de isosorbida se han observado algunos efectos, como menor tamaño de camada y sobrevida de crías, y prolongación de la gestación y/o del parto. El mononitrato de isosorbida administrado en ratas y conejos a 250 mg/kg/día (75 veces la dosis recomendada en personas) no mostró efectos no deseados. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si la isosorbida ingresa en la leche. El uso seguro durante la lactación no puede ser garantizado, pero es poco probable que estas drogas posean riesgo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El mononitrato de isosorbida causó significativa letalidad en ratas y ratones a las dosis de 2000 mg/kg y 3000 mg/kg, respectivamente. El principal punto a considerar con una sobredosis de nitratos de isosorbida sería el encharcamiento venoso, la disminución del volumen minuto cardíaco y la hipotensión. El tratamiento es, básicamente, de soporte; no se recomienda la administración de epinefrina. El aumento del volumen de líquidos por una vena central puede ser útil en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, pero se debe llevar a cabo con mucho cuidado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben isosorbida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS. Posibles efectos hipotensores aditivos.
- FENOTIACINAS. Posibles efectos hipotensores aditivos.
- INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA FOSFODIESTERASA (por ej., sildenafil). Profunda hipotensión (su uso está contraindicado).

Consideraciones de laboratorio

Los niveles de colesterol sérico pueden mostrar una falsa disminución debido a los nitratos, cuando se usa la reacción colorimétrica de Zlatkis-Zak.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

- a) Gatos: para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca, en asociación con tormenta tiroidea: dinitrato de isosorbida a 0,5-2 mg/kg, oral, cada 8-12 horas. Comenzar con el nivel más bajo e ir ajustando la dosis (Ward, 2006).
- b) Perros/gatos: se desconoce la eficacia, pero el dinitrato de isosorbida a 0,5-2 mg/kg, oral, 2 veces por día o el monotrato de isosorbida a 0,25-2 mg/kg, oral, 2 veces por día son usados, en ocasiones, para la insuficiencia cardíaca refractaria o en combinación con hidralazina o amlodipina en pacientes que no pueden tolerar los inhibidores de la ECA. No se sabe si se requieren períodos libres de nitratos para prevenir la tolerancia a ellos (Bulmer y Sisson, 2005).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

- Informar a los clientes acerca de la limitada experiencia en medicina veterinaria con este medicamento.
- Se puede dar con alimento o sin él.

Química/Sinónimos

Para minimizar los riesgos de explosión, el dinitrato de isosorbida seco se mezcla con lactosa, manitol u otros excipientes inertes. Para una mayor estabilidad de la mezcla, se puede usar hasta 1% de fosfato de amonio u otro estabilizador apto. La mezcla seca resultante contiene, aproximadamente, un 25% de dinitrato de isosorbida y se llama dinitrato de isosorbida diluido. Es un polvo inodoro de color blanco marfil, muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol.

El mononitrato de isosorbida no diluido se presenta como un polvo cristalino blanco libremente soluble en agua o en alcohol. Se diluye con lactosa u otro excipiente apto para estabilizar el polvo y permitir un manejo seguro.

El dinitrato de isosorbida también puede ser conocido como: ISD, ISDN, EV-151 o nitrato de sorbida, Dilatrate-SR®, Isochron®, Isordil y Titradose®; hay muchas marcas comerciales disponibles. El mononitrato de isosorbida también puede ser conocido como: AHR-4698, BM-22145, IS-5-MN o mononitrato-5-isosorbida, Imdur®, Ismo® y Monoket®; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas, las tabletas masticables, las tabletas de liberación extendida y las tabletas sublinguales de dinitrato de isosorbida deben ser mantenidas en envases bien cerrados y por debajo de los 40 °C (preferiblemente, entre 15 y 30 °C). El calor y la humedad aceleran la pérdida de la potencia.

Las tabletas de mononitrato de isosorbida deben ser guardadas en envases herméticos, por debajo de los 40 °C (preferiblemente, entre 15 y 30 °C). Las tabletas de liberación extendida con mononitrato de isosorbida deben ser almacenadas en recipientes herméticos, entre 2 y 30 °C. El calor y la humedad aceleran la pérdida de la potencia.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dinitrato de isosorbida (tabletas): 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg; genérico; Isordil Titradose® (Wyeth); (Rx).

Dinitrato de isosorbida (tabletas sublinguales): 2,5 mg y 5 mg; genérico; (Rx).

Dinitrato de isosorbida (tabletas de liberación extendida): 40 mg; Isochron® (Forest); (Rx).

Dinitrato de isosorbida (cápsulas de liberación sostenida): 40 mg; Dilatrate-SR® (Schwarz); (Rx).

Mononitrato de isosoirbida (tabletas): 10 mg y 20 mg; genérico, Monoket® (Schwarz), Ismo® (Wyeth); (Rx).

Mononitrato de isosorbida (tabletas de liberación extendida): 30 mg, 60 mg y 120 mg; genérico, Imdur® (Key); (Rx).

ISOTRETINOÍNA

Accutane®

RETINOIDE

Consideraciones al recetar

- Retinoide sintético que puede ser útil en el tratamiento de varias enfermedades dermatológicas asociadas con la proliferación y la diferenciación de células epiteliales.
- Cuidado (evaluar riesgo vs beneficio) ante hipertrigliceridemia e hipersensibilidad a la droga; es un teratógeno conocido.
- Efectos adversos: el efecto adverso observado con mayor frecuencia en perros es la queratoconjuntivitis seca; parecería no ser un problema en los gatos. Otros posibles efectos adversos en los pequeños animales incluyen: efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, distensión abdominal), efectos neurológicos centrales (languidez, hiperactividad, colapso), prurito, eritema en los pies y en las uniones mucocutáneas, polidipsia, tumefacción de la lengua.
- La obtención del medicamento para pacientes veterinarios puede ser difícil.
- ▶ Las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con el medicamento.

Usos/Indicaciones

La isotretinoína puede ser útil en varias alteraciones dermatológicas que incluyen ictiosis laminar, linfoma cutáneo de células T, epitelioma cornificante intracutáneo, quistes de inclusión epidérmicos múltiples, síndrome del comedón en el Schnauzer y adenitis sebácea en el Caniche estándar.

Debido a los efectos teratogénicos observados en las personas, la disponibilidad para los veterinarios puede estar restringida por los fabricantes y los distribuidores; la obtención del medicamento para pacientes veterinarios puede ser difícil.

Farmacología/Acciones

Los principales efectos farmacológicos de la isotretinoína, parecen ser la regulación de la proliferación y la diferenciación de las células epiteliales. Afecta la función de los monocitos y los linfocitos, lo que puede causar cambios en la respuesta inmune celular. Los efectos sobre la piel incluyen la reducción del tamaño y la actividad de las glándulas sebáceas, lo que disminuye la producción de sebo. También tiene actividad antiqueratinización y antiinflamatoria y puede, indirectamente, reducir la población bacteriana en los poros sebáceos.

Farmacocinética

La isotretinoína es rápidamente absorbida desde el intestino una vez que la cápsula se desintegra y la droga se dispersa en el contenido gastrointestinal. Esto puede requerir hasta 2 horas después de la administración. Los estudios en animales han mostrado que sólo alrededor del 25% de una dosis alcanza la circulación sistémica, pero el alimento o la leche presente en el intestino pueden aumentar este porcentaje. Es un producto que se distribuye hacia muchos tejidos corporales, pero no se almacena en el hígado (a diferencia de la vitamina A). Cruza la placenta y presenta un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas. Se desconoce si

ingresa en la leche. La isotretinoína se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina y heces. En las personas, la vida media terminal es de unas 10-20 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La isotretinoína sólo debe ser usada cuando sus posibles beneficios superan los riesgos ante la presentación de las siguientes alteraciones: hipertrigliceridemia o sensibilidad a la isotretinoína.

Esta droga es un teratógeno conocido. Las principales anomalías se han descrito en niños de mujeres que estaban tomando el medicamento, y no se aconseja su uso en casas en las que habitan mujeres embarazadas.

Efectos adversos

Parecería haber una baja incidencia de efectos adversos, en particular en perros. El efecto adverso observado con mayor frecuencia en estos animales es la queratoconjuntivitis seca. Esto no parecería ser un problema en los gatos. Otros posibles efectos adversos incluyen: efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea, distensión abdominal), efectos neurológicos centrales (languidez, hiperactividad, cambios de conducta, colapso), rigidez de los miembros, prurito, dermatitis exfoliativa, eritema en los pies y en las uniones mucocutáneas/queilitis, polidipsia y tumefacción de la lengua.

La incidencia de los efectos adversos puede ser más alta en los gatos. Los efectos descritos en esta especie incluyen: blefaroespasmo, formación de costras perioculares, eritema, diarrea y, en especial, pérdida de peso secundaria a anorexia. Si los gatos desarrollan efectos adversos, se puede prolongar el intervalo entre las dosis (por ej., día por medio dada semana por medio) para reducir la dosis total.

Seguridad en reproducción y lactancia

La isotretinoína es un teratógeno conocido. Las principales anomalías han sido descritas en niños de mujeres que estaban tomando el medicamento. Está totalmente contraindicada en pacientes veterinarias preñadas. También parece inhibir la espermatogénesis. En las personas, la FDA clasificó esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para empleo en la mujer embarazada, claramente, supera el posible beneficio.)

No se sabe si la droga pasa a la leche. Por el momento, no se recomienda su uso en madres lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hubo 129 exposiciones a la isotretinoína informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca. org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 126 fueron perros de los que sólo 5 mostraron signos clínicos; los restantes casos fueron gatos que no mostraron manifestaciones clínicas. Los hallazgos comunes en los perros, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron vómitos, diarrea y letargo. Debido a los posibles efectos adversos de la droga, se deberá considerar el vaciamiento intestinal ante una sobredosificación aguda, cuando se requiera.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben isotretinoína, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ VITAMINA A U OTROS RETINOIDES. El uso conjunto de isotretinoína con otros retinoides (etretinato, tretinoína o vitamina A) puede causar efectos tóxicos aditivos. ■ TETRACICLINAS. El uso conjunto de éstas con isotretinoína puede aumentar la posibilidad de presentación de seudotumores cerebrales (edema cerebral y aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo).

Consideraciones de laboratorio

- Se puede observar un aumento del nivel sérico de triglicéridos y colesterol, que puede estar asociado con depósitos lipídicos en la córnea.
- El recuento plaquetario puede estar aumentado.
- Los niveles séricos de ALT, AST y LDH pueden estar aumentados.

Posologías

CANINOS:

- a) Para la adenitis sebácea, cuando tratamientos más conservadores han fallado: 1 mg/kg, oral, cada 12 horas durante 1 mes; si se observa mejoría, reducir la dosis a 1 mg/kg, oral, 1 vez por día; el objetivo a largo plazo es administrar 1 mg/kg, oral, día por medio o 0,5 mg/kg, 1 vez por día (Rosser, 1992).
- b) Para la adenitis sebácea: 1-3 mg/kg, oral, 1-2 veces por día (Bloom, 2006c).
- c) Para el tratamiento del síndrome del comedón en el Schnauzer: 1 mg/kg, 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias, oral.
 - Para la adenitis sebácea en el Caniche y la adenitis sebácea granulomatosa en el Viszla: 1-2 mg/kg, 1 vez por día o divididos en 2 tomas diarias (oral).
 - Para el linfoma epiteliotrópico, linfoma cutáneo: 2 mg/kg, 1 vez por día o divididos en 2 tomas diarias, oral (Power e Ihrke, 1995).
- d) Para el síndrome del comedón del Schnauzer, la adenitis sebácea en el Caniche, la ictiosis, el queratoacantoma, el linfoma epiteliotrópico, y la hiperplasia y adenomas de las glándulas sebáceas: 1-3 mg/kg cada 12-24 horas, oral (Kwochka, 2003b).
- e) Para el linfosarcoma cutáneo: isotretinoína 3-4 mg/kg, oral, por día. La prednisona (1 mg/kg/día) puede ser útil para aliviar el prurito. La lomustina 50 mg/m² cada 21-30 días puede ser efectiva (véase la monografía Lomustina para obtener más información) (White, 2005c).

FELINOS:

Para el acné felino:

- a) 5 mg/kg, oral, 1 vez por día (Hall y Campbell, 1994).
- b) 10 mg/gato, 1 vez por día, oral (Power e Ihrke, 1995).
- c) 1-3 mg/kg cada 12-24 horas, oral (Kwochka, 2003b).

Para el linfoma epiteliotrópico, linfoma cutáneo:

a) 10 mg/gato, 1 vez por día, oral (Power e Ihrke, 1995).

Controles

- Véanse Consideraciones de laboratorio y Efectos adversos.
- Eficacia.
- Pruebas de función hepática (valores basales, y si aparecen signos).
- Perros: prueba de Schirmer (a intervalos mensuales, en especial en perros gerontes).
- Gatos: peso.

Información al cliente

- La isotretinoína no debe ser manejada por mujeres embarazadas, y el uso de esta droga en casas en las que habitan mujeres en ese estado es un mal consejo. Los veterinarios deben tomar la responsabilidad de educar a los clientes acerca del posible riesgo de ingestión por parte de mujeres que estan gestando.
- La leche o los alimentos ricos en grasas aumentarán la absorción de este producto. Para reducir la variabilidad de absorción, los clientes deben ser constantes en si la administran con alimento o sin él.
- El tratamiento durante largo plazo puede ser costoso.

Química/Sinónimos

La isotretinoína, un retinoide sintético, se presenta como un polvo cristalino naranja-amarillento a naranja. Es insoluble en agua y alcohol. Comercialmente, está disponible en cápsulas de gelatina blanda como una suspensión en aceite de soja.

También puede ser conocida como: isotretinoinum, ácido 13-cis-retinoico, Ro-4-3780, Accure®, Accutane®, Accutin®, Amnesteem®, Claravis®, Curatane®, Isoacne®, Isohexal®, Isotrex®, Liderma®, Nimegen®, Oratane®, Procuta®, Roaccutan®, Roaccutane®, Roaccutan®, Sotret®, Stiefotrex® y Tretin®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas deben ser almacenadas a temperatura ambiente en envases herméticos y fotorresistentes. La droga es fotosensible y se degradará con la exposición a la luz. La fecha de vencimiento es de 2 años posteriores a la elaboración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Isotretinoína (cápsulas): 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg (regular y gel blando); *Accutane*® (Roche); *Claravis*® (Barr Laboratories); *Amnesteem*® (Bertek); *Sotret*® (Ranbaxy); (Rx).

ISOXSUPRINA, CLORHIDRATO DE

Vasodilan®

Consideraciones al recetar

- ▶ Vasodilatador periférico que puede tener algo de eficacia en el tratamiento de la enfermedad del navicular en caballos; la eficacia está en duda cuando se usa por vía oral.
- ▶ Puede ser beneficiosa para el tratamiento del síndrome similar al de Raynaud en perros.
- ▶ Contraindicaciones: inmediatamente posparto o en presencia de hemorragia arterial.
- ▶ Efectos adversos: después de la inyección, se puede manifestar estimulación del SNC (inquietud, hiperexcitabilidad, frotamiento de la nariz) o sudoración. Los efectos adversos son poco probables después de la administración oral.

Usos/Indicaciones

La isoxsuprina se emplea en medicina veterinaria, sobre todo, para el tratamiento de la enfermedad del navicular en los caballos; sin embargo, estudios recientes mostraron una eficacia decepcionante cuando se administra por vía oral. Se ha utilizado en las personas para el tratamiento de la insuficiencia vascular cerebral, dismenorrea y parto prematuro; sin embargo, la eficacia no está probada para estas indicaciones.

Hay informes anecdóticos de que la isoxsuprina es útil para el tratamiento en perros con el síndrome similar al de Raynaud (cianosis digital periódica, onicogrifosis) (Carlotti, 2002).

Farmacología/Acciones

La isoxsuprina causa la relajación directa vascular del músculo liso, principalmente a nivel del músculo esquelético. Si bien estimula los receptores beta-adrenérgicos, se cree que esta acción no es requerida para que ocurra la vasodilatación. En los caballos con enfermedad del navicular, la isoxsuprina provocará un aumento significativo de la temperatura de la región distal de las extremidades. Esta droga relajará la musculatura lisa del útero, y puede tener efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos sobre el corazón. A altas dosis, la isoxsuprina puede disminuir la viscosidad de la sangre y reducir la agregación plaquetaria.

Farmacocinética

En las personas, la isoxsuprina es casi por completo absorbida a través del tracto gastrointestinal, pero en un estudio que observaba los efectos cardiovasculares y farmacocinéticos de esta droga en caballos (Mathews y col., 1986), la biodisponibilidad fue baja después de la administración oral, tal vez debido a un alto efecto de primer paso. Posterior a la administración oral de 0,6 mg/kg, la droga no se detectó en plasma, y no se hallaron efectos cardíacos. Este estudio no evaluó los efectos cardiovasculares en caballos con enfermedad del navicular ni intentó medir los cambios en el flujo sanguíneo en la región distal del miembro. Después de la administración intravenosa en caballos, la vida media de eliminación es 2,5-3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La isoxsuprina no debe ser administrada a animales inmediatamente después del parto o en presencia de sangrado arterial.

Efectos adversos

Después de la administración parenteral, los caballos pueden mostrar signos de estimulación neurológica central (inquietud, hiperexcitabilidad y frotamiento de la nariz) o sudoración. Los efectos adversos son poco probables después de la administración oral, pero es posible observar hipotensión, taquicardia y efectos gastrointestinales.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se encontraron datos específicos sobre la seguridad durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que se produzca una toxicidad importante después de una sobredosis inadvertida por vía oral, pero los signos manifestados en la sección de Efectos adversos podrían ser observados. Tratar los signos si es necesario. La hiperexcitabilidad neurológica central podría ser tratada con diazepam y la hipotensión con líquidos.

Interacciones medicamentosas

No se han informado interacciones medicamentosas clínicamente significativas para este agente.

Consideraciones de laboratorio

No se observó ninguna.

Posologías

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI-UCGFS)

Para el tratamiento de alteraciones ortopédicas tales como la enfermedad del navicular:

- a) Para la fisura crónica, cuando el herraje terapéutico no la corrige: comenzar con 1,2 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 3 semanas. La dosis se disminuye a medida que el cuadro mejora hasta 1,2 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 6 semanas y luego pasar a un esquema de día por medio hasta que comienza a ocurrir el apoyo de talones. Se agrega fenilbutazona, si la claudicación es superior a grado II (en escala de I-V) o hasta que se vuelve a controlar al animal.
- b) Para aumentar la circulación del aparato podotroclear: 0,6-1,2 mg/kg, 2 veces por día, hasta lograr la normalidad; luego, disminuir a 1 vez por día durante 2 semanas para finalmente disminuir a día por medio. La droga es clasificada por la AHSA como un agente "bloqueante" (Turner, 1999).
- c) 0,6-2 mg/kg, oral, cada 12 horas (Brumbaugh, López y col., 1999).

Como agente tocolítico:

a) 0,4-0,6 mg/kg, IM u oral, 2 veces por día. La eficacia no está probada y la biodisponibilidad oral parece ser muy variable (Wilkins, 2004b).

CANINOS:

Para el tratamiento de la enfermedad similar al "síndrome de Raynaud":

a) 1 mg/kg/día, oral (Carlotti, 2002).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (taquicardia, alteraciones gastrointestinales, estimulación del SNC).

Información al cliente

- Para lograr una efectividad máxima, la administración debe ser realizada siguiendo las instrucciones de la prescripción.
- Las tabletas deben ser trituradas; formar con ellas una suspensión o una pasta con jarabe de maíz o de cereza justo antes de la administración.

Ouímica/Sinónimos

La isoxsuprina es un vasodilatador periférico que se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y sabor amargo, con un punto de fusión de alrededor de 200 °C. Es poco soluble en agua y muy poco soluble en alcohol.

El clorhidrato de isoxsuprina también puede ser conocido como: Caa-40, isoxsuprini hydrochloridum, fenoxiisopropilnorsuprifeno, Dilum®, Duvadilan®, Fadaespasmol®, Fenam®, Inibina®, Isodilan®, Isotenk®, Uterine®, Vadosilan®, Vasodilan®, Vasolan®, Vasosuprina Ilfi®, Voxsuprine® y Xuprin®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas en envases herméticos a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Isoxsuprina, clorhidrato de (tabletas): 10 mg y 20 mg; Vasodilan® (Mead Johnson); Voxsuprine® (Major); genérico; (Rx).

ITRACONAZOL

Sporanox®

ANTIFÚNGICO

Consideraciones al recetar

- Antifúngico triazol sintético oral usado para las micosis sistémicas, que incluye aspergilosis, meningitis criptocócica, blastomicosis e histoplasmosis.
- No es factible efectuar un producto magistral; ser cauto con el uso de las formulaciones magistrales con itraconazol (hechas a partir del itraconazol en polvo) porque pueden no ser absorbidas.
- ▶ Contraindicaciones (relativas a riesgo vs beneficio): hipersensibilidad a éste u otro antifúngico azol, deterioro de la función hepática o aclorhidria (hipoclorhidria).
- ▶ Efectos adversos: PERROS: la anorexia es el más común pero la toxicidad hepática es el efecto adverso más importante. Con las dosis más altas, algunos desarrollan lesiones cutáneas ulcerativas/vasculitis y edema del miembro. Con poca frecuencia, se pueden observar eritema multiforme o necrólisis epidérmica tóxica.
- ▶ Efectos adversos: GATOS: relacionados con la dosis; efectos gastrointestinales (anorexia, pérdida de peso, vómitos), hepatotoxicidad (aumento de la ALT, ictericia) y depresión.
- Puede ser más eficaz que el ketoconazol, pero es también más costoso; se puede requerir un tratamiento a largo plazo.
- ▶ Maternotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad en animales de laboratorio, utilizando altas dosis (5-20 veces la dosis autorizada).
- Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El itraconazol puede ser usado en medicina veterinaria en el tratamiento de las micosis sistémicas, que incluyen aspergilosis, meningitis criptococica, blastomicosis e histoplasmosis. Es probable que el itraconazol sea más efectivo que el ketoconazol, pero es significativamente más costoso. También puede ser útil para la candidiasis superficial o la dermatofitosis. El itraconazol no tiene efectos apreciables (a diferencia del ketoconazol) sobre la síntesis hormonal y puede tener menos efectos colaterales que el ketoconazol en los pequeños animales.

Es considerada por muchos la droga de elección para el tratamiento de la blastomicosis (más que la anfotericina B), a menos que se presente una hipoxemia moderada a grave.

En los caballos, el itraconazol puede ser útil en el tratamiento de la esporotricosis y la osteomielitis por Coccidioides immitis.

Farmacología/Acciones

El itraconazol es un compuesto triazol fungistático. Los agentes triazólicos, como los imidazoles (clotrimazol, ketoconazol, etc.)

parecerían actuar por medio de la alteración de la membrana celular de los hongos susceptibles, aumentando la permeabilidad de esta estructura, y permitiendo la filtración del contenido celular y el deterioro de la captación de purinas y pirimidinas. El itraconazol tiene eficacia contra varios hongos patógenos, que incluyen levaduras y dermatófitos. Los estudios in vivo, usando modelos de laboratorio, han mostrado que el itraconazol tiene actividad fungistática contra muchas cepas de Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces y Trypanosoma cruzi.

El itraconazol tiene actividad inmunosupresora, probablemente por medio de la supresión de la proliferación de los linfocitos T

Farmacocinética

La absorción del itraconazol depende mucho del pH gástrico v de la presencia de alimento. Cuando se administra con el estómago vacío, la biodisponibilidad puede ser de sólo un 50% o menos; con alimento, puede alcanzar el 100%. En los gatos, la solución oral tiene mayor biodisponibilidad y es probable que tenga menos efectos gastrointestinales. Las cápsulas disponibles en el comercio están especialmente formuladas para aumentar la biodisponibilidad oral. Las cápsulas elaboradas magistralmente a partir de itraconazol en polvo pueden no rendir una forma posológica que sea absorbida. Las preparaciones líquidas disponibles en el comercio poseen una adecuada biodisponibilidad oral.

El itraconazol puede tener un alto porcentaje de unión a las proteínas y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, en particular en los tejidos ricos en lípidos (la droga es muy lipofílica). La piel, el sebo, el tracto reproductor hembra y el pus logran mayores concentraciones que el nivel sérico. En el líquido cefalorraquídeo, la orina, el humor acuoso y la saliva sólo se observan en mínimas concentraciones. Sin embargo, muchas infecciones fúngicas en el SNC, el globo ocular y la próstata pueden ser tratadas con efectividad con el itraconazol.

El itraconazol es metabolizado en el hígado a muchos metabolitos diferentes, que incluyen el hidroxiitraconazol, el cual es activo. En las personas, la vida media sérica del itraconazol varía entre 21 y 64 horas. La eliminación puede ser un proceso saturable. Debido a su prolongada vida media, el itraconazol no alcanza un estadio plasmático estable durante al menos 6 días desepués de comenzado el tratamiento. Si se dan dosis de ataque, los niveles alcanzarán el estadio estable más rápido.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El itraconazol no debe ser usado en pacientes con hipersensibilidad a éste u otro agente antifúngico azol.

Usar el itraconazol en pacientes con deterioro de la función hepática o aclorhidria (o hipoclorhidria) sólo cuando los posibles beneficios superen los riesgos.

Las cápsulas magistrales elaboradas a partir de itraconazol en polvo pueden no alcanzar una forma posológica que sea absorbida.

Efectos adversos

En los perros, la anorexia se observa con mayor frecuencia, en especial cuando se usan las dosis más altas, pero la toxicidad hepática es el efecto adverso más importante. Aproximadamente, el 10% de los perros que recibieron 10 mg/kg/día y el 5% de los perros que recibieron 5 mg/kg/día desarrollaron toxicidad hepática lo suficientemente importante como para suspender el tratamiento (al menos, en forma temporal). El daño hepático es determinado por un aumento de la ALT. La anorexia suele ser el marcador sintomático para la toxicidad y, por lo general, se presenta durante el segundo mes de tratamiento. Algunos perros (7%) que reciben itraconazol en dosis más altas (10 mg/kg/día) pueden desarrollar lesiones cutáneas ulcerativas/vasculitis y edema del miembro, lo que puede requerir la reducción de la dosis. En la mayoría de los casos, esto se resuelve con la suspensión de la administración de la droga. Rara vez, se observan eritema multiforme importante o necrólisis epidérmica tóxica.

En los gatos, los efectos adversos parecen estar relacionados con la dosis, y se han observado efectos gastrointestinales (anorexia, pérdida de peso, vómitos), hepatotoxicidad (aumento de la ALT, ictericia) y depresión. Si se presentan efectos adversos y aumenta la ALT, la administración de la droga debe ser suspendida. El aumento de las enzimas hepáticas en ausencia de otros signos no necesariamente obliga a la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Una vez que los niveles de ALT retornan a lo normal y otros efectos han disminuido, la droga podrá volver a ser administrada, si es necesario, a una dosis más baja o prolongando el intervalo junto con un control más interso.

Seguridad en reproducción y lactancia

En los animales de laboratorio, el itraconazol presenta toxicidad materna y fetal, y teratogenicidad con dosis altas (5-20 veces la dosis recomendada). Como la seguridad no ha sido establecida, sólo usarla cuando los beneficios superan los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

El itraconazol no ingresa en la leche materna; se desconoce su importancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay muy poca información sobre la toxicidad aguda del itraconazol. El suministro de antiácidos orales puede ayudar a reducir la absorción. Si ocurre una gran sobredosis, considerar procedimientos de vaciamiento intestinal y tratamiento de soporte, según se requiera. El itraconazol no se remueve por diálisis.

En estudios de toxicidad crónica, los perros que recibieron 40 mg/kg, oral, por día durante 3 meses no mostraron toxicidad general.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben itraconazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Los estudios en animales de laboratorio han mostrado que el itraconazol usado en forma concomitante con la anfotericina B puede tener efectos antiagónicos contra Aspergilus o Candida; la importancia clínica de estos hallazgos no está aún clara.
- ANTIÁCIDOS. Pueden reducir la absorción oral del itraconazol; administrar esta droga al menos 1 hora antes o 2 horas después de un antiácido.
- BENZODIACEPINAS (alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam). El itraconazol puede aumentar los niveles.
- BUSPIRONA. La concentración plasmática puede estar elevada.
- BUSULFÁN. El itraconazol puede aumentar los niveles.
- AGENTES BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (amlodipina, verapamilo). El itraconazol puede aumentar los niveles.

- CISAPRIDA. El itraconazol puede aumentar los niveles de cisaprida y la posibilidad de toxicidad; el uso conjunto está contraindicado en las personas.
- **CORTICOSTEROIDES.** El itraconazol puede inhibir el metabolismo de los corticoides; posible aumento de los efectos adversos.
- CICLOFOSFAMIDA. El itraconazol puede inhibir el metabolismo de la ciclofosfamida y sus metabolitos; posible aumento de la toxicidad.
- CICLOSPORINA. Aumenta los niveles de ciclosporina.
- DIGOXINA. El itraconazol puede aumentar los niveles de digoxina; el uso conjunto está contraindicado en las personas.
- FENTANILO/ALFENTANILO. El itraconazol puede aumentar los niveles de fentanilo o alfentanilo.
- BLOQUEANTES H₂ (ranitidina, famotidina, etc.). El aumento del pH gástrico puede reducir la absorción de itraconazol.
- IVERMECTINA. El itraconazol puede aumentar los riesgos de neurotoxicidad.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina).

 Pueden aumentar los niveles de itraconazol.
- FENOBARBITAL/FENITOÍNA. Pueden disminuir los niveles de itraconazol.
- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (omeprazol, etc.). El aumento del pH gástrico puede reducir la absorción del itraconazol.
- QUINIDINA. El itraconazol puede aumentar los niveles de digoxina; el uso conjunto de estas drogas está contraindicado en las personas.
- RIFAMPINA. Puede disminuir los niveles de itraconazol; éste puede aumentar los niveles de rifampina.
- AGENTES ANTIDIABÉTICOS DERIVADOS DE LA SULFONILU-REA (por ej., glipizida, gliburida). El itraconazol puede aumentar los niveles; es posible el desarrollo de hipoglucemia.
- VINCRISTINA/VINBLASTINA. El itraconazol puede inhibir el metabolismo de los alcaloides de la vinca y aumentar sus niveles.
- WARFARINA. El itraconazol puede aumentar el tiempo de protrombina en pacientes que reciben warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos.

Consideraciones de laboratorio

■ El itraconazol puede causar hipopotasemia o aumentar los valores de las pruebas de función hepática en un pequeño porcentaje de pacientes.

Posologías

CANINOS:

Para las micosis sistémicas:

- a) Para la dermatitis por *Malassezia*: 5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día (Muse, 2000).
- b) Tratamiento pulsátil para la dermatitis por *Malassezia*: 5 mg/kg durante 2 días consecutivos por semana durante 3 semanas (Foil, 2003a).
- c) Para la dermatofitosis: 5 mg/kg, oral, 1 vez por día. Se requiere un curso prolongado de terapia. Obtener cultivos después de 4 semanas de tratamiento. Continuar la terapia hasta 2 semanas más allá de la cura clínica y cuando se obtengan 2-3 cultivos negativos realizados a intervalos semanales (Frank, 2000).
- d) Para la dermatofitosis: 5 mg/kg, oral, 1 vez por día en un esquema de semana por medio. Por lo general, el tratamien-

- to continúa durante 3 "pulsos" (o ciclos) de 1 semana sí y 1 no. Los problemas por toxicidad son poco frecuentes con este protocolo (DeBoer, 2006).
- e) Para la blastomicosis: 5 mg/kg, oral, 1 vez por día durante al menos 30 días después de que todos los signos de enfermedad hayan sido resueltos (el tratamiento debe persistir durante un mínimo de 60-90 días). Administrarlo con alimento.
 - Para la aspergilosis nasal: 5 mg/kg, oral, 2 veces por día durante al menos 90 días. Debido a que es oneroso, los perros de talla grande pueden requerir un tratamiento efectivo más costoso, como el uso de clotrimazol al 1% tópico en los pasajes nasales y los senos (Davidson y Mathews, 2000).
- f) Para la histoplasmosis: 10 mg/kg/día oral; darlo con alimento; si el perro tiene histoplasmosis intestinal, tratarlo en un comienzo con anfotericina B (0,5 mg/kg, IV, durante 3-4 horas en dextrosa al 5% en agua día por medio). En la mayoría de los casos, después de 6 aplicaciones de anfotericina B, se puede pasar al itraconazol. El tratamiento total (anfotericina B más itraconazol) debe seguir durante al menos 30 días después de haberse resuelto todos los signos de enfermedad (la terapia debe persistir durante un mínimo de 90 días) (Legendre y Toal, 2000).
- g) Para la blastomicosis: 5 mg/kg, oral, 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias. Continuar durante 2-3 meses o hasta que la enfermedad activa no sea aparente. El uso de una dosis de ataque de 10 mg/kg 1 vez por día (o dividida en 2 tomas diarias) durante los primeros 3 días puede reducir la fase de "demora" de la efectividad.
 - Para la coccidiomicosis: 5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día; puede necesitarse un tratamiento de 6-12 meses (Taboada, 2000).
- h) Para la esporotricosis: 5-10 mg/kg 1 vez por día durante 30 días después de la resolución completa de las lesiones detectables.

Para la pitiosis o la lagendiosis (después de la resección de la lesión): 10 mg/kg, oral, 1 vez por día (junto con terbinafina 5-10 mg/kg, oral, cada 24 horas) durante al menos 2 meses después de la cirugía.

Para la cigomicosis, 5-10 mg/kg, oral, cada 24 horas (después de una resección quirúrgica agresiva). Para lesiones no resecables dar itraconazol durante 3-6 meses o complejo lipídico-anfotericina B. La recurrencia es posible tanto con el tratamiento médico como con el quirúrgico (Grooters, 2005).

FELINOS:

Para las micosis sistémicas susceptibles:

- a) Para la histoplasmosis: 10 mg/kg por día, oral; darlo con alimento.
 - Para la criptococosis: 50-100 mg por gato por día, oral, durante muchos meses. El tiempo promedio de tratamiento es de 8,5 meses. Si la respuesta es inadecuada puede agregarse flucitosina (a 100-125 mg/kg, divididos en 3 tomas diarias) (Legendre y Toal, 2000).
- b) Para la blastomicosis: 10 mg/kg, oral, 1 vez por día o divididos en 2 tomas diarias. Continuar durante 2-3 meses o hasta que la enfermedad activa no sea aparente. (Nota: por lo general, los gatos requieren tratamiento más prolongado que los perros.)

Para la histoplasmosis: 10 mg/kg 1 vez por día o divididos en 2 tomas diarias, oral; se requiere un mínimo de 2-4 meses de tratamiento.

Para la coccidiomicosis: 5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día; puede ser necesario efectuar el tratamiento durante 6-12 meses (Taboada, 2000).

- c) Para la esporotricosis: 5-10 mg/kg 1 vez por día durante 30 días una vez observada la resolución completa de las lesiones detectables (Grooters, 2005).
- d) Para la criptococosis: para la enfermedad leve a moderada en la que los gatos están comiendo y no tienen compromiso del SNC. Los gatos que pesan 3,5 kg o menos reciben 50 mg, oral, 1 vez por día o 100 mg, oral, día por medio; los gatos de tamaño medio a grande reciben 100 mg, oral, 1 vez por día. Dar con las comidas; puede ser mezclado con alimento sabroso. Controlar la ALT; la hepatotoxicidad es reversible con la suspensión de la droga y, por lo general, puede volver a ser administrada de manera segura al 50% de la dosis original. Continuar el tratamiento hasta que el gato parezca completamente normal; por lo general, lleva 3-12 meses. Luego, se obtiene una muestra de suero para determinar la disminución del título de antígenos. Una reducción de 4-5 veces sugiere éxito terapéutico. Posterior a esto se vuelve a administrar la droga (posiblemente, en menor dosis) o se pasa a ketoconazol (50 mg/día) hasta que los niveles disminuyan a cero (Malik, 2006b).

Para la dermatofitosis generalizada:

- a) 10 mg/kg, oral, 1 vez por día; se requiere un curso prolongado de tratamiento. Obtener cultivos después de 4 semanas de terapia. Continuar el tratamiento 2 semanas más allá de la cura clínica y cuando se obtienen 2-3 cultivos negativos a intervalos semanales (Frank, 2000).
- b) 5 mg/kg, oral, 2 veces por día o 10 mg/kg con la comida. Administrar la droga hasta que se obtengan 2 cultivos negativos realizados con 2 semanas de intervalo. Abrir la cápsula y sacar la cantidad calculada; darlo con manteca o a/d®. Puede ser almacenado en el congelador.

Tratamiento pulsátil: 5 mg/kg, oral, durante 2 días consecutivos por semana; el aumento gradual del intervalo es útil en el manejo de la dermatofitosis en gatos de pelo largo y en aquellos que habitan en un ambiente muy contaminado.

Para el granuloma dermatofítico: 10 mg/kg, oral, 1 vez por día durante semanas o meses, al menos hasta 1 mes más allá de la resolución clínica y hasta 2 cultivos (por cepillado) negativos (Foil, 2003b).

c) Para la dermatofitosis: 5 mg/kg, oral, 1 vez por día en un esquema de semana por medio. Por lo general, el tratamiento continúa por 3 ciclos pulsátiles de 1 semana sí y 1 no cada uno. Los problemas de toxicidad son poco frecuentes con este protocolo (DeBoer, 2006).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Ratones: para la blastomicosis: 50-150 mg/kg cada 24 horas; en ratas: para la candidiasis vaginal: 2,5-10 mg/kg cada 24 horas; cobayos: 5 mg/kg cada 24 horas para la candidiasis sistémica (Adamcak y Otten, 2000).

■ EQUINOS:

Para la aspergilosis:

a) 3 mg/kg 2 veces al día (Legendre, 1993).

AVES

- a) Rátidas: 6-10 mg/kg, oral, 1 vez por día; si se desarrollan signos neurológicos, disminuir la dosis o suspender el tratamiento (Jenson, 1998).
- b) 10-20 mg/kg, oral, cada 12-24 horas (basado en la extrapolación desde la cinética en mamíferos). Usar con cuidado en loros grises africanos (Flammer, 2003a).

Controles

- Eficacia clínica.
- Con el tratamiento por largo plazo, se recomienda efectuar en forma rutinaria (a intervalos mensuales) controles con pruebas de la función hepática (ALT).
- Apetito.
- Evaluación física en busca de lesiones cutáneas ulcerativas en los perros.

Información al cliente

- Se deben cumplir las recomendaciones terapéuticas.
- Los clientes deben informar cualquier posible efecto adverso.
- Dar con alimento.
- No administrar con otros medicamentos sin la aprobación del veterinario.

Química/Sinónimos

El itraconazol es un antifúngico triazol sintético estructuralmente relacionado con el fluconazol. Tiene un peso molecular de 706 y un pK, de 3,7.

El itraconazol también puede ser conocido como: itraconazolum, oriconazol, R-51211 o *Sporanox*®; hay muchas otras marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas de itraconazol deben ser almacenadas entre 15 y 25 °C y deben estar protegidas de la luz y la humedad.

El itraconazol en solución oral debe almacenarse a una temperatura inferior a 26 °C y protegido del congelamiento.

El itraconazol inyectable debe guardarse a temperaturas inferiores a 26 °C y protegerse de la luz y el congelamiento. Después de diluir el producto en la solución provista de cloruro de sodio al 0,9%, la solución resultante puede ser almacenada a 2-8 °C o 15-25 °C durante un lapso de hasta 48 horas. Debe quedar protegida de la acción de la luz. Puede ser expuesta a la luz ambiente normal durante la administración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Itraconazol (en cápsulas): 100 mg; Sporanox® (Janssen-Ortho); genérico; (Rx).

Itraconazol (solución oral): 10 mg/ml en 150 ml; Sporanox® (Ortho Biotech); (Rx).

Itraconazol (solución inyectable): 10 mg/ml en kits con ampollas de 25 ml y sachets de 50 ml de cloruro de sodio al 0,9% y una tubuladura con filtro para infusión; *Sporanox*® (Ortho Biotech); (Rx).

IVERMECTINA

Heartgard®, Ivomec®

ANTIPARASITARIO

Consideraciones al recetar

- Droga prototipo de las avermectinas usada en muchas especies como antiparasitario.
- ▶ Contraindicaciones: véanse las especificaciones presentes en los prospectos, debido a la falta de datos sobre seguridad (potrillos, cachorros, etc.) o seguridad en salud pública (animales lecheros en lactancia).
- ▶ Tener cuidado en razas susceptibles a la mutación del alelo MDR I (Collie, Pastor australiano, Pastor de Shetland, Whippet de pelo largo, "patas blancas"); hay un mayor riesgo por neurotoxicidad.
- ▶ Efectos adversos: CABALLOS: tumefacción y prurito en la línea media ventral son efectos que pueden observarse 24 horas después de la administración de la ivermectina, debido a reacciones de hipersensibilidad ante la muerte de Onchocerca spp. PERROS: pueden exhibir una reacción similar a un shock cuando la ivermectina, es usada como microfilaricida, presumiblemente debido a la reacción asociada con la muerte de la microfilaria. BOVINOS: la ivermectina puede inducir importantes efectos adversos por la muerte de larvas, cuando éstas se encuentran en áreas vitales; puede también causar molestia o tumefacción transitoria en el sitio de inyección. RATONESY RATAS: puede causar neurotoxicidad a dosis algo superiores a las usualmente prescriptas. AVES: se puede observar muerte, letargo o anorexia. Los pinzones de pico naranja y los periquitos pueden ser más sensibles a la ivermectina que otras especies.

Usos/Indicaciones

La ivermectina está aprobada para su uso en caballos para el control de: grandes estróngilos (formas adultas) (*Strongylus vulgaris*, *S. edentatus*, *S. equinus*, *Triodontophorus spp*), pequeños estróngilos, oxiuros (formas adultas y larvas de 4º estadio), áscaris (formas adultas), parásitos del pelo (formas adultas), parásitos gástricos de boca grande (formas adultas), setarias cervicales (microfilarias), reznos (estadios oral y gástrico), parásitos pulmonares (formas adultas y larvas de 4º estadio), setarias intestinales (formas adultas) y llagas de verano (larva cutánea de 3º estadio) secundarias a *Hebronema* o *Draschia* spp.

En los bovinos, la ivermectina está aprobada para su uso en el control de los parásitos redondos gastrointestinales (formas adultas y larvas de 4º estadio), parásitos pulmonares (formas adultas y larvas de 4º estadio), cresas del ganado (estadios parasitarios), piojos chupadores y ácaros (escabiosis). Para un listado de cada especie cubierta, dirigirse a la información del producto.

En los cerdos, la ivermectina está aprobada para su uso contra parásitos redondos gastrointestinales, parásitos pulmonares, piojos y ácaros de la sarna. Para un listado de especies individuales, dirigirse a la información del producto. En los renos, se utiliza para el control de la Hypoderma.

En los bisones americanos, se usa para el control de las cresas. En los perros y los gatos, es un producto utilizado sólo como preventivo de las filarias cardíacas. También se emplea como microfilaricida, adulticida de mortalidad lenta, ectoparasiticida y endoparasiticida.

Farmacología/Acciones

La ivermectina favorece la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA) en las neuronas presinápticas. El GABA actúa como un neurotransmisor inhibitorio y bloquea la estimulación postsináptica de la neurona adyacente en los nematodos o en las fibras musculares de los artrópodos. Por medio de la estimulación de la liberación del GABA, la ivermectina causa la parálisis del parásito y su eventual muerte. Como los trematodos hepáticos y las tenias no usan GABA como neurotransmisor periférico, la ivermectina es inefectiva contra estos parásitos.

Farmacocinética

En los animales de estómago simple, la ivermectina es absorbida hasta en un 95% después de la administración oral. En los rumiantes sólo se absorbe 1/4 a 1/3 de la dosis, debido a la inactivación de la droga en el rumen. Si bien hay una mayor biodisponibilidad después de la administración SC, la absorción posterior a la administración oral es más rápida que la SC. Se ha informado que la biodisponibilidad de la ivermectina es más baja en gatos que en los perros, por lo que se necesitará una dosis más alta para la profilaxis de la dirofilariasis cardíaca en esta especie.

La ivermectina es bien distribuida en la mayoría de los tejidos, pero no penetra con facilidad en el líquido cefalorraquídeo con lo cual se minimiza su toxicidad. Los perros de la raza Collie con un defecto genético específico permiten un mayor ingreso de ivermectina en el SNC que otras razas y especies.

La ivermectina tiene una prolongada vida media terminal en la mayoría de las especies (véase más adelante). Se metaboliza en el hígado por medio de vías oxidativas y se excreta principalmente en las heces. Menos del 5% de la droga (como compuesto madre o como metabolitos) se excreta por la orina.

Los parámetros farmacocinéticos de la ivermectina han sido documentados para muchas especies:

Bovinos: volumen de distribución, 0,45-2,4 L/kg; vida media de eliminación, 2-3 días; depuración total del cuerpo, 0,79 L/kg/día.

Perros: biodisponibilidad: 0,95; volumen de distribución, 2,4 L/kg; vida media de eliminación, 2 días.

Cerdos: volumen de distribución: 4 L/Kg; vida media de eliminación, 0,5 días.

Ovinos: biodisponibilidad, 1 (intraabomasal), 0,25 (intrarruminal); volumen de distribución, 4,6 L/kg; vida media de aliminación, 2-7 días.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los fabricantes recomiendan que la ivermectina no sea usada en los potrillos de menos de 4 meses de edad, ya que la seguridad de la droga en animales tan jóvenes no está establecida con firmeza. Sin embargo, los potrillos de menos de 30 días de edad han tolerado dosis de hasta 1 mg/kg sin evidenciar signos de

El uso de ivermectina no se recomienda en cachorros de menos de 6 semanas de edad. Después de recibir una dosis para la profilaxis de dirofilariasis cardíaca, el fabricante recomienda observar a las razas tipo Collie durante al menos 8 horas posteriores a la administración. La mayoría de los veterinarios creen que la ivermectina no debe ser usada en razas susceptibles (Collie, Pastor de Shetland, Pastor australiano, etc.) a la mutación del gen MDR 1 a la dosis especificada para el tratamiento de la microfilaria u otros parásitos, a menos que el paciente haya sido evaluado y no se haya encontrado el defecto genético. Una prueba específica para la identificación de perros que tengan este defecto MDR 1 (mutación por supresión del gen MDR 1) está disponible en la actualidad. Contactar con el laboratorio de farmacología clínica veterinaria a través de www.vetmed.wsu.edu.

La ivermectina está contraindicada en los quelonios.

Debido a que no se ha establecido el tiempo de retiro previo a ordeñe, la droga no fue aprobada para su uso en bovinos lecheros en lactancia o en hembras en edad reproductiva.

Los productos inyectables para uso en bovinos y porcinos deben ser administrados sólo por vía SC; no darlos ni IV ni IM.

Si se utiliza el producto en una especie en la cual no ha sido autorizado (extrarrótulo), asegurarse las dosis y/o las diluciones. Hay muchos informes acerca de sobredosis en los pequeños animales cuando se usan productos elaborados para grandes animales.

Efectos adversos

En los caballos, la tumefacción y el prurito en la línea media ventral son efectos que pueden ser vistos en, aproximadamente, 24 horas después de la administración de ivermectina, debido a la reacción de hipersensibilidad ante la muerte de microfilarias de Onchocerca spp. La reacción puede ser prevenida por medio de la administración de un glucocorticoide justo antes y durante 1-2 días después de la ivermectina. Sin tratar, la tumefacción suele ceder en 7-10 días y el prurito se resolverá en 3 semanas.

Los perros pueden exhibir una reacción similar a un shock cuando se utiliza la ivermectina como microfilaricida, presumiblemente, debido a una reacción asociada con la muerte de la microfilaria. Otros efectos adversos, cuando es usada como microfilaricida, incluyen depresión, hipotermia y vómito. El tratamiento previo con difenhidramina (2 mg/kg, IM) y dexametasona (0,25 mg/kg, IV) puede ayudar a evitar estas reacciones adversas (Atkins, 2005).

Cuando se usa para el tratamiento de la larva de Hypoderma bovis (cresa del bovino) en el ganado, la ivermectina puede inducir importantes efectos adversos al matar a las larvas cuando éstas se encuentran en áreas vitales. Las larvas muertas presentes en el canal vertebral pueden causar parálisis y tambaleo. Las larvas muertas en el esófago pueden inducir salivación y timpanismo. Estos efectos pueden ser evitados tratando las cresas inmediatamente después de la estación de la mosca o durante el estadio de desarrollo de la cresa cuando se encuentra en las áreas mencionadas. El bovino puede experimentar molestia o tumefacción transitoria en el sitio de inyección. Usando un máximo de 10 ml en cualquier sitio de inyección, se puede ayudar a minimizar estos efectos.

La neurotoxicidad es posible en los perros, en particular en aquellos con el defecto genético (mutación por supresión del gen MDR 1), el cual se observa en ciertas líneas genéticas de las razas tipo Collie.

En los ratones y ratas, la ivermectina puede causar toxicidad neurológica en dosis ligeramente mayores que las usualmente prescriptas (menos de 0,5 mg/kg).

En las aves, se pueden ver muerte, letargo o anorexia. El pinzón de pico naranja y los periquitos pueden ser más sensibles a la ivermectina que otras especies.

Para obtener información adicional, dirigirse a Sobredosificación/Toxicidad aguda.

Seguridad en reproducción y lactancia

La ivermectina es segura para ser usada durante la preñez. Los estudios reproductivos realizados en perros, caballos, bovinos y porcinos no han demostrado efectos adversos en los fetos. El rendimiento reproductivo en los machos no parece verse alterado. En las personas, la FDA clasificó esta droga de como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas, o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), este fármaco fue clasificado dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

La ivermectina es excretada en la leche en bajas concentraciones; es poco probable que represente un riesgo significativo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hubo 660 exposiciones a la ivermectina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 575 eran perros, de los que 104 mostraron signos clínicos; 47 eran gatos, de los cuales 8 mostraron signos clínicos; 9 eran felinos salvajes, de los cuales 3 mostraron signos clínicos, 5 eran aves (2 con signos clínicos) y 2 eran tortugas (1 con signos clínicos). Los restantes 22 casos eran 12 roedores, 3 lagomorfos, 2 caprinos, 2 equinos, 1 ovino y 2 animales de especie no registrada, ninguno de los cuales tuvo signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron ataxia, ceguera, midriasis, temblores y vómitos. Los hallazgos comunes en gatos, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron ataxia, midriasis, temblores, hiperestesia e hipotermia. Los hallazgos comunes en los felinos salvajes, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron ataxia, ceguera y desorientación. Los hallazgos en aves, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron alteraciones en la coordinación muscular, ataxia, cabeza gacha, letargo y paresia. Los hallazgos comunes en tortugas, en orden decreciente de frecuencia, incluyen parálisis fláccida y falta de respuesta.

En los perros (en razas no sensibles), los signos de toxicidad aguda rara vez ocurren con 1 sola dosis de 1 mg/kg (1000 µg/kg) o menos. A 2,5 mg/kg ocurre midriasis y a 5 mg/kg se presentan temblores. A la dosis de 10 mg/kg, se observan temblores graves y ataxia. La muerte ocurrió cuando las dosis excedieron los 40 mg/kg, pero la DL $_{50}$ es 80 mg/kg. Los perros (Beagle) que recibieron 0,5 mg/kg oral durante 14 semanas no desarrollaron signos de toxicidad, pero a 1-2 mg/kg dados durante el mismo lapso desarrollaron midriasis y evidenciaron cierta pérdida de peso. La mitad de los perros que recibieron 2 mg/kg/día durante 14 días desarrollaron signos de depresión, temblores, ataxia, anorexia y deshidratación.

La ivermectina es transportada en forma activa por la bomba de la glucoproteína P, y ciertas razas susceptibles a la mutación del alelo MDR 1 (Collie, Pastor australiano, Pastor de Shetland, Whippet de pelo largo, etc.) tienen un mayor riesgo de toxicidad neurológica central. A la dosis recomendada para la profilaxis de la dirofilariasis cardíaca, se cree que el uso de la droga es seguro en estos animales.

Los perros que reciben una sobredosis de ivermectina o desarrollan signos de toxicidad aguda (efectos neurológicos centrales, gastrointestinales y cardiovasculares) deben recibir tratamiento de soporte y sintomático. El vaciamiento del intestino debe ser considerado ante las ingestiones masivas recientes en perros y gatos. Tanto para la sobredosis por vía oral como inyectable, se aconseja el uso repetido de carbón activado para interrumpir el ciclo de recirculación enterohepática.

La ivermectina tiene un gran margen de seguridad en los gatos. Los gatitos que reciben una dosis de al menos 110 µg/kg y los gatos adultos que reciben al menos 750 µg/kg no mostraron efectos adversos. Los signos de toxicidad aguda asociados con una sobredosis masiva en gatos aparecerán dentro de las 10 horas posteriores a la ingestión. Los signos pueden incluir agitación, vocalización, anorexia, midriasis, paresia de los miembros posteriores, temblores y desorientación. Ceguera, presión con la cabeza, subirse a las paredes, ausencia del reflejo de amenaza o óculomotor y respuesta lenta e incompleta del reflejo pupilar son efectos que también pueden observarse. Por lo general, los signos neurológicos disminuyen en varios días y la mayoría de los animales logran una recuperación completa en 2-4 semanas. Se recomiendan cuidados sintomáticos y de soporte.

En los caballos, la dosis de 1,8 mg/kg (9 veces la dosis recomendada) por vía oral no produjo signos de toxicidad, pero la dosis de 2 mg/kg causó signos de deterioro visual, depresión y ataxia.

En los bovinos, los efectos tóxicos no aparecen, en la mayoría de los casos, hasta no inyectar una dosis de 30 veces la recomendada. A 8 mg/kg, los bovinos evidenciaron signos de ataxia, languidez y, en ocasiones, muerte.

Las ovejas mostraron signos de ataxia y depresión ante una dosis de 4 mg/kg de ivermectina.

Los porcinos mostraron signos de toxicosis (letargo, ataxia, temblores, decúbito lateral y midriasis) a la dosis de 30 mg/kg. Los neonatos pueden ser más susceptibles a la sobredosis con ivermectina, presumiblemente debido a una barrera hematoencefálica más permeable. Se recomienda dosificar en forma segura.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ivermectina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BENZODIACEPINAS. Los efectos pueden ser potenciados por la ivermectina; en las personas no se aconseja su uso concomitante. Se aconseja tener cuidado si se usa otras drogas que puedan inhibir la glucoproteína P. Es probable que aquellos perros con riesgo de mutación del alelo MDR 1 (Collie, Pastor australiano, Pastor de Shetland, Whippet de pelo largo, "patas blancas" etc.) no debiesen recibir ivermectina junto con las siguientes drogas, a menos que hayan sido evaluados como "normales"; las drogas y clases de drogas que podrían estar involucradas incluyen:
- M AMIODARONA.
- CARVEDILOL.
- CLARITROMICINA.
- CICLOSPORINA.
- DILTIAZEM.
- ERITROMICINA.
- III ITRACONAZOL.
- KETOCONAZOL.
- QUINIDINA.
- **ESPIRONOLACTONA.**
- **TAMOXIFENO.**
- VERAPAMILO.

Consideraciones de laboratorio

Cuando se la utiliza a una dosis microfilaricida, la ivermectina puede producir resultados falsos negativos en los animales con dirofilariasis oculta.

Posologias

CANINOS:

Nota: cuando se la utiliza para la profilaxis o el tratamiento de la dirofilariasis, se sugiere revisar las pautas publicadas por la Sociedad Americana de Dirofilariasis Cardíaca en www.heartwormsociety.org para más información.

Como preventivo para la dirofilariasis cardíaca:

- a) 6-12 μg/kg, oral, 1 vez por mes (Knight, 2000).
- b) Dosis mínima de 6 µg/kg (0,006 mg/kg), oral, por mes (Prospecto del producto; Heartgard30 @ - MSD).

Como microfilaricida:

a) Cuando se usa para matar larvas en estadios 3°, 4°, 5° joven como profilaxis, o para matar larvas en estos estadios previo al tratamiento adulticida junto con las microfilarias, la ivermectina es dosificada a 6-12 µg/kg, oral, 1 vez por mes. Cuando sólo se usa para matar microfilarias circulantes, se puede administrar a 6 µg/kg (la dosis profiláctica aprobada) o a una dosis de 50 µg/kg (aproximadamente 10 veces la dosis profiláctica). El número de microfilarias disminuye en forma gradual hasta cero o casi cero en el lapso de varios meses con la dosis más baja. La posibilidad de reacciones adversas con este esquema es mínima. La dosis más alta produce la muerte rápida, y está asociada con más efectos adversos (Kittleson, 2006b).

Como ectoparasiticida (para ácaros):

a) Para la demodicosis generalizada: Nota: no considerar su uso en las razas susceptibles a la mutación MDR 1, a menos que hayan sido evaluados como "normal/normal" para tal mutación (www.vetmed.wsu.edu). Si el animal es normal/normal, la reacción a la droga es poco probable. Comenzar con la dosis baja e ir aumentando:

Día 1: 100 µg/kg, oral, cada 24 horas.

Día 4: 200 µg/kg, oral, cada 24 horas.

Día 7: 300 µg/kg; continuar aumentando de a 100 µg/kg cada 3 días hasta alcanzar los 600 µg/kg, oral, por día, y continuar el tratamiento durante 1-2 meses después de 2 raspajes negativos de piel. En la mayoría de los casos, el tratamiento requiere 10-33 semanas (Hillier, 2006g).

- b) Para la demodicosis: 400-600 µg/kg, oral, por día. Considerar realizar el método de la dosis de prueba; comenzar con 100 μg/kg, oral, e ir aumentando de a 100 μg/kg hasta alcanzar la dosis deseada. El tratamiento requiere, por lo usual, 2-4 meses. Si se observa toxicidad, suspender la administración. No usarla en el Collie, Pastor de Shetland, Antiguo pastor inglés y otros perros pastores (DeManuelle, 2000).
- c) Como acaricida (para la sarna): 300-400 µg/kg, oral, o SC 1 vez por semana durante semanas. Si se usa el producto inyectable al 1%: 1 ml = 10.000 µg. Ser cuidadoso en las razas sensibles (por ej., Collie, etc.; "patas blancas", no tratar). Controlar el estado de dirofilariasis cardíaca previo a iniciar el tratamiento. Los efectos adversos son poco frecuentes fuera de las razas sensibles (Foil, 2003c).

Como un endoparasiticida:

a) Para el tratamiento de la enfermedad pulmonar parasitaria (Capillaria spp): 0,2 mg/kg, oral, 1 vez. (Bauer, 1988).

- b) Para Oslerus osleri: 0,4 mg/kg SC, 1 vez (Reinemeyer, 1995).
- c) Para Eucoleus boehmi: 0,2 mg/kg, oral, 1 vez (Reinemeyer,
- d) Para Pneumonyssoides caninum: 0,2 mg/kg, SC, 1 vez (Reinemeyer, 1995).

FELINOS:

Nota: cuando se usa para el manejo profiláctico o terapéutico de la dirofilariasis, se sugiere revisar las pautas publicadas por la Sociedad Americana de Dirofilariasis Cardíaca en www.heartwormsociety.org para obtener más información:

Como preventivo en la dirofilariasis cardíaca:

a) Dosis efectiva mínima: 0,024 mg/kg (24 µg/kg), oral, cada 30-45 días (Nota: con esta dosis, también se controlan los anquilóstomos) (Knight, 1995).

Para Aelurostrongylus abstrusus:

a) 0,4 mg/kg, SC, 1 vez (Reinemeyer, 1995; Hawkins, 2000).

HURONES:

Para la prevención de la dirofilariasis cardíaca:

a) 0,02 mg/kg, oral, a intervalos mensuales (Hoeffer, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para Sarcoptes scabiei, Notoedres cati: 0,3-0,4 mg/kg, SC; repetir en 14 días.
 - Para los ácaros de las orejas (Psoroptes): 0,2-0,44 mg/kg, oral o SC; repetir en 8-18 días (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: para el tratamiento de los ácaros de las orejas: 200 μg/kg, SC, y repetir en 2 semanas. Todos los conejos de la colonia deben ser tratados, y las jaulas deben ser limpiadas y desinfectadas (Burke, 1999).
- c) Roedores y lagomorfos: para el tratamiento de sarcoptoides y algunos ácaros del pelaje: 200-250 µg/kg, SC. Las jaulas deben ser completamente limpiadas y desinfectadas (Burke, 1999).
- d) Ratones, ratas, gerbos, cobayos, chinchillas: 200 µg/kg SC u oral, cada 7 días durante 3 semanas. Hámsteres: 200-500 μg/kg, SC u oral, cada 14 días durante 3 semanas (Adamcak y Otten, 2000).
- e) Cobayos: para el ácaro Trixacarus caviae: 500 µg/kg, SC; repetir a los 14 y 28 días (Johnson, 2006d).

BOVINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 200 µg/kg, SC. Las dosis mayores a 10 ml deben darse en sitios separados (Paul, 1986).
- b) Para la sarna psoróptica: 200 µg/kg, IM (Nota: la referencia fue escrita antes de la aprobación del producto para la vía SC en bovinos); aislarlo de otros bovinos durante un mínimo de 5 días posterior al tratamiento (Mullowney, 1986).
- c) 200 µg/kg (0,2 mg/kg), SC, bajo la piel laxa por delante o por detrás del hombro (Información en el prospecto del producto; Ivomec® Inj. for Cattle 1%® - MSD).

EQUINOS:

Para los parásitos susceptibles:

- a) 200 µg/kg (0,2 mg/kg), oral, usando pasta o líquido (Información en el prospecto del producto; Eqvalan® - MSD).
- b) 0,2 mg/kg, oral; 0,2 mg/kg, oral, a intervalos de 4 días para piojos y sarna (Robinson, 1987).
- c) Como larvicida para los estadios arteriales de S. vulgaris: 0,2 mg/kg, 1 vez (Herd, 1987).

PORCINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 300 μg/kg (0,3 mg/kg), SC, en el cuello, inmediatamente detrás de la oreja (Información en el prospecto del producto; *Ivomec*[®] Inj. for Swine 1% - MSD).
- b) Para el control general de endo y ectoparásitos en cerdos vietnamitas: 300 µg/kg o IM, 1 vez para parásitos internos y se repite a los 10-14 días para parásitos externos (sólo parcialmente efectivo contra los parásitos látigos -véase Fenbendazol) (Braun, 1995).

OVINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 200 µg/kg para las cresas nasales (Bennett, 1986).
- b) 200 µg/kg, SC para 1 dosis (también en las cabras) (Upson, 1988).

■ LLAMAS:

Para parásitos susceptibles:

a) 0,2 mg/kg, oral o SC, 1 dosis (Cheney y Allen, 1989; Fowler, 1989).

AVES:

Para parásitos susceptibles:

a) Para áscaris, Capillaria y otros gusanos intestinales, Knemidocoptes pilae (ácaros de las escamas de las patas y la cara): diluir hasta una concentración de 2 mg/ml. Una vez hecha la dilución, usar de inmediato.

Para la mayoría de las aves: inyectar 220 µg/kg, IM.

Periquitos: 0,02 mg/30 g (2000 µg/30g), IM.

Papagayos: 0,1 mg, IM.

Guacamayos: 0,2 mg, IM.

Pinzones: 0,02 mg (Stunkard, 1984).

- b) Para áscaris, coccidios y otros nematodos intestinales, Oxysipura, Syngamus, Knemidocoptes pilae: diluir la preparación para bovinos (10 mg/ml) 1:4 con propilenglicol. Para la mayoría de las especies: 200 µg/kg, IM u oral; repetir en 10-14 días.
 - Periquitos: 0,01 ml del producto diluido (véase arriba), IM u oral (Clubb, 1986).
- c) 200 µg/kg (0,2 mg/kg), SC; diluir el producto usando propilenglicol (Sikarskie, 1986).
- d) Rátidas: 200 μg/kg, oral, IM o SC. Tiene eficacia contra Chandlerella quiscali en emúes (Jenson, 1998).

REPTILES:

Para nematodos y ectoparásitos:

a) Para lagartos, víboras y cocodrilos: 0,2 mg/kg (200 μg/kg)
 IM, SC u oral, 1 vez; repetir en 2 semanas; Nota: ivermectina es tóxica para los quelonios (Gauvin, 1993).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos/toxicidad (véanse Efectos adversos y Sobredosificación.

Información al cliente

- Cuando se usan los productos para grandes animales, los fabricantes recomiendan no comer ni fumar, y lavarse las manos después de uso. Evitar el contacto con los ojos.
- Desechar el producto no usado y los envases por incineración o en terrenos permitidos. La ivermectina puede afectar de mane-

- ra adversa a los peces u otros organismos acuáticos, si se desecha en el agua.
- Contactar con el veterinario, si algún animal tratado exhibe signos de toxicidad (véanse Efectos adversos y Sobredosificación).

Química/Sinónimos

La ivermectina es un antihelmíntico del grupo de las avermectinas que se presenta como un polvo blanquecino a amarillento. Es muy poco soluble en agua $(4 \mu g/ml)$, pero es soluble en propilenglicol, polietilenglicol y aceites vegetales.

La ivermectina también puede ser conocida como: MK-933, ivermectinum o ivermectine; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La ivermectina en solución es fotosensible; protegerla de la acción de la luz. A menos que el fabricante especifique lo contrario, almacenar los productos con ivermectina a temperatura ambiente (15-30 °C).

La ivermectina en solución al 1% (tubo antiparasitario para equino) es estable en diluciones 1:20 y 1:40 con agua durante 72 horas cuando se almacena en un envase hermético, con agua a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Nota: como la ivermectina ya no tiene la patente protegida en los EE.UU., hay muchos productos "genéricos" disponibles con muchas marcas comerciales. El siguiente puede no ser un listado completo. Ivermectina (inyectable): 10 mg/ml (1%) en paquetes de 50 ml, 200 ml y 500 ml; *Ivomec*® (Merial); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en porcinos. El tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 18 días.

Ivermectina (inyectable): 10 mg/ml (1%) y clorsulon a 100 mg/ml; *Ivomec*® *Plus Injection for Cattle* (Merial); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos (no en bovinos lecheros hembras en edad reproductiva). El tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 40 días. No se ha establecido un tiempo de retiro previo a ordeñe.

Ivermectina (inyectable): 10 mg/ml (1%) en frascos de 50 ml, 200 ml y 500 ml; *Ivomec*® 1% *Injection for Cattle and Swine* (Merial), *Double Impact*® (AgriLabs), *Ultramectrin*® *Injection* (RXV); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos (no en bovinos lecheros hembras en edad reproductiva) y en cerdos. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas): bovinos = 35 días; cerdos = 18 días; reno = 56 días; bisontes = 56 días. No se ha establecido el tiempo de retiro previo a ordeñe.

Ivermectina (inyectable): 2,7 mg/ml (0,27%) en frascos de 200 ml. *Ivomec® 0,27% Injection for Feeder and Grower Pigs* (Merial); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en cerdos. El tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 18 días.

Ivermectina (pasta oral): 1,87% (18,7 mg/gramo) en jeringas de 6,08 g; Equimectrin® Paste 1,87% (Farnam), Eqvalan® Paste 1,87% (Merial), Rotectin® 1 Paste 1,87% (Farnam), Zimectrin® Paste (Farnam); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos (no destinados a consumo).

Pasta oral conteniendo ivermectina al 1,87% y praziquantel al 14,03% en jeringas para uso oral (suficiente como para tratar a un caballo de 600 kg); *Equimax*® (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos o raza pony no destinados a consumo.

Pasta oral conteniendo ivermectina al 1,55% y praziquantel al 7,75% en jeringas para uso oral; *Zimecterin Gold*® (Merial); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos y raza pony no destinados a consumo.

Ivermectina líquida al 1% (10 mg/ml): frascos de 50 ml y 100 ml (para administración por sonda; **No** para inyección); *Amtech Phoenectin® Liquid for Horses* (Phoenix Scientific), *Eqvalan® Liquid* (Merial), *Ivercide® Liquid for Horses* (Phoenix Pharmaceutical); (Rx). Aprobado para su uso en caballos (no destinados a consumo).

Ivermectina (tabletas orales): 68 μg, 136 μg y 272 μg (simples o masticables) en una tira con 6 tabletas masticables en cajas con 10 tiras, *Heartgard® Tablets* (Merial), *Heartgard® Chewables* (Merial); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

Ivermectina oral (tabletas masticables): 55 μ g o 165 μ g en tiras con 6 tabletas en cajas con 10 tiras. *Heartgard® for Cats* (Merial); (Rx). Aprobado para su uso en gatos.

Ivermectina/pirantel (tabletas orales): 68 μ g/57 mg, 136 μ g/114 mg, 272 μ g/228 mg; Heartgard® Plus Chewables (Merial); Tri-Heart® Plus Chewable Tablets (Schering); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

Ivermectina (solución oral al 0,08%) en envases de 960 ml y 4800 ml; *Ivomec*® *Sheep Drench* (Merial); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en ovejas. Tiempo de retiro previo a faena = 11 días.

Ivermectina (en bolo): 1,72 g; *Ivomec*® *SR Bolus* (Merial); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos (no en bovinos lecheros hembras en edad reproductiva). Tiempo de retiro previo a faena = 180 días. No se ha establecido tiempo de retiro previo a ordeñe.

Ivermectina (en alimento medicado): Ivomec® Premix for Swine Type A Medicated Article (Merial) al 0,6% en 22,5 kg; Ivomec® Premix for Swine Type C Medicated Feed 0,02% (Merial) en 9 kg en bolsones de 1 tonelada y en 18 kg en bolsones de 2 toneladas; Ivomec® Premix for Swine Type C Medicated Feed 0,1% (Merial) en 9 kg en bolsones de 1 tonelada. Aprobado para su uso en porcinos. Tiempo de retiro previo a faena = 5 días.

Ivermectina (parasiticida tópico pour-on para bovinos): 5 mg/ml en envases de 250 ml, 500 ml, 1 L y 3,8 L. Aprobado para su uso en bovinos (no en bovinos lecheros hembras en edad reproductiva). Tiempo de retiro previo a faena = 48 horas; el tiempo de retiro previo a ordeñe no ha sido establecido. Amtech Phoenectin® Pour-on for Cattle (Phoenix Scientific), Bimectin® Pour-on (Bimeda), Ivercide® Pour-on for Cattle (Phoenix Pharmaceutical), Ivermectin® Pour-on (Aspen, Durvet), Ivomec® Eprinex® Pour-on for Beef and Dairy Cattle e Ivomec® Pour-on for Cattle (Merial), Prozap® Ivermectin Pour-on (Loveland), Top Line® (AgriLabs), Ultramectrin® Pour-on (RXV); (producto de venta libre).

También hay disponible un producto para uso ótico: Acarexx®.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ivermectina (en tabletas): 3 mg y 6 mg; Stromectol® (Merck); (Rx).

KETAMINA, CLORHIDRATO DE

Ketaset®, Ketaflo®, Vetalar®

ANESTÉSICO GENERAL DISOCIATIVO; ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES NMDA

Consideraciones al recetar

- Anestésico general disociativo; también inhibe los receptores NMDA, por lo que puede ser útil como adyuvante en el manejo del dolor.
- Contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad previa, animales para consumo humano, único agente anestésico, aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo y trauma craneano.
- ▶ Contraindicaciones relativas: hemorragia significativa, hipertermia maligna, aumento de la presión intraocular o lesiones abiertas del globo ocular; procedimientos que involucran la faringe, la laringe o la tráquea.
- Cautela ante hipertensión sustancial, insuficiencia cardíaca y aneurismas arteriales, insuficiencia hepática o renal, desórdenes convulsivantes.
- ▶ Efectos adversos: hipertensión, hipersalivación, depresión respiratoria, hipertermia, vómitos, vocalización, recuperación errática y prolongada, disnea, movimientos espásticos, convulsiones, temblores musculares, hipertonicidad, opistótonos y paro cardíaco; puede ocurrir dolor secundario a la inyección IM.
- Los ojos de los gatos permanecen abiertos después de la administración de ketamina; protegerlos.
- Minimizar la exposición a la manipulación y sonidos fuertes durante el período de recuperación; controlar en forma adecuada.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La ketamina ha sido aprobada para su uso en personas, primates subhumanos y gatos, aunque ha sido usada en muchas otras especies (véase Posologías). Las indicaciones aprobadas en gatos incluyen "para sujeción o como único anestésico para procedimientos diagnósticos o quirúrgicos menores y breves, que no requieren relajación del músculo esquelético... y en los primates subhumanos para sujeción del producto; (*Ketaset*® - Bristol).

La ketamina puede inhibir los receptores NMDA en el SNC y puede disminuir el efecto de "alerta". Hay un mayor interés en su uso para prevenir el dolor exagerado asociado con cirugía o los estados de dolor crónico en animales.

Farmacología/Acciones

La ketamina es un anestésico de acción rápida que tiene actividad analgésica significativa y carece de efectos depresores cardiopulmonares. Se piensa que induce tanto la anestesia como la amnesia

por interrupción funcional en el SNC mediante su estimulación o por la inducción de un estado cataléptico. La ketamina inhibe el GABA y puede bloquear la serotonina, la norepinefrina y la dopamina en el SNC. El sistema talamoneocortical está deprimido, mientras que el sistema límbico está activado. Induce estadios anestésicos I y II, pero no el estadio III. En los gatos, tiene un ligero efecto hipotérmico, ya que la temperatura corporal disminuye en un promedio de 1,6 °C después de una dosis terapéutica.

Los efectos sobre el tono muscular son variables, pero la ketamina, en general, no produce cambios en el tono ni lo aumenta. No anula los reflejos pinal, podal, fótico, corneal, laríngeo o faríngeo.

Los efectos de la ketamina sobre el aparato cardiovascular incluyen aumento del volumen minuto, frecuencia cardíaca, presión aórtica media, presión de la arteria pulmonar y presión venosa central. Sus efectos sobre la resistencia periférica total son variables. Los efectos cardiovasculares son secundarios a un aumento del tono simpático; la ketamina tiene efectos inotrópicos negativos, si el sistema simpático es bloqueado.

No causa depresión respiratoria significativa a dosis usuales pero a dosis más altas puede provocar un descenso de la frecuencia respiratoria. En las personas con asma, la ketamina causa disminución de la resistencia de las vías aéreas.

Farmacocinética

Después de la inyección IM en el gato, los niveles máximos se presentan en, aproximadamente, 10 minutos. La ketamina se distribuye en todos los tejidos corporales con rapidez, y los niveles más altos se encontrarán en el cerebro, el hígado, los pulmones y la grasa. El porcentaje de droga circulante que va unida a las proteínas es, aproximadamente, 50% en el caballo, 53% en los perros y 37-53% en el gato.

La droga se metaboliza en el hígado, principalmente por desmetilación hidroxilación, y estos metabolitos, junto con la ketamina sin modificar, son eliminados por orina. La ketamina inducirá las enzimas microsomales hepáticas, pero este efecto parece tener poca importancia clínica. La vida media de eliminación en el gato, el ternero y el caballo es, aproximadamente, 1 hora mientras que en las personas es 2-3 horas. Al igual que los tiobarbitúricos, la redistribución de la ketamina fuera del SNC es un factor más importante para determinar la duración de la anestesia que la vida media de eliminación.

Aumentando la dosis, aumentará la duración de la anestesia, pero no su intensidad.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La ketamina está contraindicada en los pacientes que hayan exhibido reacciones de hipersensibilidad a la droga y en los animales que van a ser usadas para consumo humano. El uso en pacientes con hipertensión significativa, insuficiencia cardíaca y aneurisma arterial podría ser peligroso. Los fabricantes advierten contra su uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal pero en las personas con insuficiencia renal la duración de la acción no está prolongada. Debido a que la ketamina no provee una buena relajación muscular, está contraindicada para usar como único agente cuando se realiza una cirugía mayor.

La ketamina puede causar un aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo y no debe ser usada en casos con presión elevada o cuando ha ocurrido un trauma craneano. Debido a su potencial epileptogénico, no suele ser usada (a menos que se lo haga con mucho cuidado) en animales con desórdenes convulsivantes preexistentes. Como la mielografía puede inducir convulsiones por sí misma, la ketamina debe emplearse con cuidado en animales que serán sometidos a este procedimiento.

Se considera que la ketamina está relativamente contraindicada en aquellos casos con aumento de la presión intraocular o que presentan heridas abiertas en el globo ocular, y para los procedimientos que involucran la faringe, la laringe y la tráquea. Los animales que tienen pérdida de sangre pronunciada pueden requerir una significativa reducción de la dosis de ketamina.

Si bien esta droga ha sido empleada con seguridad en las personas con hipertermia maligna, su uso en animales susceptibles a esta alteración es controvertido. Las personas hipertiroideas (y aquellas que reciben remplazo tiroideo exógeno) pueden ser susceptibles a desarrollar grave hipertensión y taquicardia cuando se les administra ketamina. Se desconoce cuál es la importancia veterinaria de este posible problema.

Los ojos (en realidad, los párpados) del gato permanecen abiertos después de recibir ketamina, y se los debe proteger de lesiones; además, colocar un lubricante oftálmico (por ej., Lacri-Lube®) para evitar una excesiva desecación de la córnea.

Para minimizar la incidencia de las reacciones de emergencia, se recomienda reducir la exposición a la manipulacion o a los sonidos fuertes durante el período de recuperación. El control de los signos vitales debe continuarse durante dicha fase.

Debido a que la ketamina puede aumentar la presión sanguínea, debe haber un cuidadoso control de la hemorragia posquirúrgica (por ej, oniquectomía). No es esencial indicar un ayuno sólido o líquido previo a una cirugía, pero para los procedimientos programados se recomienda un ayuno sólido de 6 horas previo a la intervención.

Efectos adversos

En las especies en las que su uso está aprobado, los fabricantes enuncian el siguiente listado de reacciones adversas: "depresión respiratoria secundaria a altas dosis, vómitos, vocalización, recuperación prolongada y errática, disnea, movimientos musculares espásticos, convulsiones, temblores musculares, hipertonicidad, opistótonos y paro cardíaco. En el gato, los movimientos mioclónicos y/o las convulsiones tónico/clónicas pueden ser controladas con barbitúricos de acción ultracorta o con acepromacina. Estas drogas pueden ser administradas por vía IV, con cuidado, y lentamente, hasta efecto (se puede requerir, aproximadamente, % a 1/4 de la dosis normal)" (Prospecto del producto; Ketaset® - Fort Dodge).

Se ha documentado que las convulsiones ocurren hasta en el 20% de los gatos que reciben ketamina a dosis terapéuticas. El diazepam es la droga sugerida, si es necesario un tratamiento. Se ha informado que rara vez causa otros tipos de efectos neurológicos centrales (desde efectos neurológicos centrales leves hasta ceguera y muerte). Se ha documentado que la ketamina provoca hipertermia en los gatos; bajas dosis de acepromacina (0,01-0,02 mg/kg, IV) pueden aliviar este efecto. Hay informes anecdóticos que mencionan la presentación de una insuficiencia cardíaca congestiva aguda causada por ketamina en los gatos con enfermedad cardíaca leve a moderada.

Puede presentarse dolor en el sitio de invección.

Para reducir la incidencia de hipersalivación y de otros signos autónomos, se puede administrar atropina o glicopirrolato.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mos-

trado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas, o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.). En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), este fármaco fue clasificado dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

No se encontró información específica sobre su uso en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se considera que la ketamina tiene un amplio indice terapéutico (aproximadamente, 5 veces superior cuando se compara con el pentobarbital). Cuando se administra demasiado rápido o en una dosis excesiva, puede ocurrir depresión respiratoria significativa. Se recomienda tratar con un soporte ventilatorio mecánico en lugar de agentes analépticos. En los gatos, se ha sugerido la yohimbina con 4-aminopiridina para usar como agonista parcial.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ketamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CLORANFENICOL (uso parenteral). Puede prolongar las acciones anestésicas de la ketamina.
- DEPRESORES DEL SNC. Los narcóticos, barbitúricos o diazepam pueden prolongar el tiempo de recuperación después de una anestesia con ketamina.
- HALOTANO. Cuando se usa con halotano, la velocidad de recuperación de la ketamina puede ser prolongada y sus efectos estimulatorios cardíacos pueden ser inhibidos; se recomienda un estrecho control del estado cardíaco cuando se utiliza ketamina
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES (por ej., succinilcolina y tubocurarina). Pueden causar un aumento o una prolongación de la depresión respiratoria.
- HORMONAS TIROIDEAS. Cuando se dan en forma concomitante con ketamina, las hormonas tiroideas han inducido hipertensión y taquicardia en las personas; los beta-bloqueantes (por ej., propranolol) pueden ser beneficiosos para el tratamiento de estos efectos.

Posologías

Nota: la ketamina es usada en muchas diferentes combinaciones junto a otros agentes. Lo expuesto a continuación son datos representativos, pero no incluyentes; se sugiere que el lector se dirija a las referencias recientes sobre anestesia veterinaria para más información.

CANINOS:

Nota: la combinación ketamina/xilacina ha inducido arritmias cardíacas, edema pulmonar y depresión respiratoria en los perros. Debe ser usada con cautela.

Como adyuvante de la anestesia:

- a) Diazepam 0,5 mg/kg, IV, y luego ketamina 10 mg/kg, IV para inducir anestesia general (Booth, 1988a).
- b) Midazolam 0,066-0,22 mg/kg, IM o IV; luego ketamina 6,6-11 mg/kg, IM (Mandsager, 1988).
- c) Xilacina 2,2 mg/kg, IM; a los 10 minutos, administrar ketamina 11 mg/kg, IM. En los perros que pesan más de 22,7 kg

disminuir la dosis de ambas drogas en, aproximadamente, un 25% (Booth, 1988a).

d) Atropina 0,044 mg/kg, IM; en 15 minutos dar xilacina 1,1 mg/kg, IM; y 5 minutos más tarde dar ketamina 22 mg/kg, IM (Booth, 1988a).

Como un antagonista de los receptores NMDA para el control adyuvante del dolor:

- a) 0,1-1 mg/kg oral, IM o SC cada 4-6 horas para el dolor leve a moderado, junto con opioides (Nieves, 2002).
- b) Para uso intraoperatorio: si la anestesia fue inducida con una droga diferente de la ketamina, dar una dosis de ataque de 0,5 mg/kg, IV y luego una infusión (IV) a 10-20 µg/kg/ minuto. Para el período posoperatorio se puede usar una infusión IV a velocidad continua de 2-10 µg/kg/minuto (Hellyer, 2006).

FELINOS:

La mayoría de los veterinarios recomiendan administrar atropina o glicopirrolato antes de usar ketamina, a los efectos de disminuir la hipersalivación.

- a) 11 mg/kg, IM para sujeción; 22-33 mg/kg para diagnóstico o procedimientos quirúrgicos menores, que no requieran relajación del músculo esquelético (Prospecto del producto; Ketaset® - Bristol).
- b) 2-4 mg/kg, IV o 11-33 mg/kg, IM (Davis, 1985b).
- c) Sujeción: 0,1 ml (10 mg), IV. Anestesia: 22-33 mg/kg, IM o 2,2-4,4 mg/kg, IV (con atropina) (Morgan, 1988).
- d) Sedación y sujeción: 6,6-11 mg/kg, IM.

Anestésico: 17,6-26,4 mg/kg, IM.

Inducción (después de la sedación): 4,4-11 mg/kg, IV (Mandsager, 1988).

Como un antagonista NMDA para el control adyuvante del dolor:

- a) 0,1-1 mg/kg IM, o SC cada 4-6 horas para el dolor leve a moderado, junto con opioides (Nieves, 2002).
- b) Para uso intraoperatorio: si la anestesia fue inducida con una droga diferente de la ketamina, dar una dosis de ataque de 0,5 mg/kg, IV y luego una infusión IV a 10-20 µg/kg/ minuto. Durante el posoperatorio se puede realizar una infusión IV a velocidad constante a 2-10 µg/kg/minuto (Hellyer, 2006).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Para sujeción química:

a) Ratones: como única droga: 50-100 mg/kg, IM o IP; 50 mg/kg, IV.

En combinación con diazepam: ketamina 200 mg/kg con diazepam 5 mg/kg, IM o IP.

En combinación con xilacina: ketamina 100 mg/kg con xilacina 5-15 mg/kg, IM o IP (Burke, 1999).

b) Ratas: como única droga: 50-100 mg/kg, IM o IP, o 40-50 mg/kg, IV.

En combinación con diazepam: ketamina 40-60 mg/kg con diazepam 5-10 mg/kg, IP.

En combinación con xilacina: ketamina 40-75 mg/kg con xilacina 5-12 mg/kg, IM o IP (Burke, 1999).

c) Hámsteres/gerbos: 100 mg/kg, IM. En combinación con diazepam: ketamina 50 mg/kg con diazepam 5 mg/kg, IM.

En combinación con xilacina: no se recomienda. (Burke, 1999)

d) Cobayo: como única droga: 10-30 mg/kg, IM. En combinación con diazepam: ketamina 60-100 mg/kg con diazepam 5-8 mg/kg, IM.

En combinación con xilacina: ketamina 85 mg/kg con xilacina 12-13 mg/kg, IM (Burke, 1999).

e) Conejos: como única droga: 20-60 mg/kg, IM o IV; En combinación con diazepam: ketamina 60-80 mg/kg con diazepam 5-10 mg/kg, IM.

En combinación con xilacina: ketamina 10 mg/kg con xilacina 3 mg/kg, IV (Burke, 1999).

f) Conejos: como única droga: 20-50 mg/kg, IM o 15-20 mg/kg,

En combinación con diazepam para inducción: diazepam 5-10 mg/kg, IM, dando la ketamina 30 minutos después del diazepam a 20-40 mg/kg, IM; o diazepam 0,2-0,5 mg/kg y ketamina 10-15 mg/kg (hasta efecto), IV.

En combinación con diazepam para anestesia sin inhalatorios: diazepam 5-10 mg/kg, IM más ketamina 60-80 mg/kg, IM, 30 minutos más tarde.

En combinación con xilacina: no recomendada en conejos mascotas (Ivey y Morrisey, 2000).

HURONES:

a) Para una anestesia inyectable: butorfanol 0,1 mg/kg, ketamina 5 mg/kg, medetomidina 80 µg/kg. Combinar todo en 1 jeringa y administrar IM. Puede requerir suplementar con isoflurano (0,5-1,5%) para cirugía abdominal (Finkler, 1999).

BOVINOS:

- a) Premedicar con atropina y xilacina; luego, dar ketamina 2 mg/kg en bolo IV (Thurmon y Benson, 1986).
- b) Después de sedación, 2,2 mg/kg, IV (Mandsager, 1988).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI-UCGFS)

- a) Para una anestesia a campo: sedar con xilacina (1 mg/kg, IV; 2 mg/kg, IM) 5-10 minutos (más si fue por vía IM) antes de inducir la anestesia con ketamina (2 mg/kg, IV). Los caballos deben estar adecuadamente sedados (la cabeza en las rodillas) antes de dar la ketamina (puede causar rigidez muscular y convulsiones). Si no ocurre una adecuada sedación: 1) Redosificar la xilacina (hasta la mitad de la dosis original). 2) Agregar butorfanol (0,02-0,04 mg/kg, IV). El butorfanol puede ser administrado con la dosis original de xilacina, si se sospecha que el caballo será difícil de sedar (por ej., un Pura sangre temperamental), o agregar antes de la ketamina. Esta combinación mejorará la inducción, y aumentará la analgesia y el tiempo de decúbito en unos 5-10 minutos. 3) Diazepam (0,03 mg/kg, IV). Mezclar el diazepam con la ketamina. Esta combinación mejorará la inducción cuando la sedación es marginal, con superior relajación muscular durante la anestesia, y prolonga la anestesia, en unos 5-10 minutos. 4) Se puede administrar guaifenesina (solución al 5% administrada IV hasta efecto) para aumentar la sedación y la relajación muscular (Mathews, 1999).
- b) Inicialmente, dar xilacina (1,1 mg/kg, IV) y esperar hasta observar un efecto sedante completo (4-8 minutos); luego, administrar ketamina 2,2-2,75 mg/kg en bolo IV (la dosis más alta puede ser necesaria para caballos Pony, arabes jóvenes temperamentales, Hackney y Pura sangre). No administrar a un caballo "excitado". Si el tiempo operatorio requie-

re anestesia adicional, se puede administrar ¾ a ½ de la dosis original de la combinación xilacina/ketamina por vía IV. Para aquellos procedimientos en los que se requiere mejor relajación muscular, usar guafenesina-tiobarbitúrico. No molestar al caballo hasta que logre la recuperación completa (Thurmon y Benson, 1987).

- c) Para potrillos y ponies: agregar 500 mg de ketamina y 250 mg de xilacina a 500 ml de solución de guaifenesina al 5%. Para la inducción, administrar 1,1 ml/kg IV con rapidez. La anestesia puede ser mantenida por una infusión IV a velocidad constante de 2-3 ml/kg/hora. Las dosis más bajas son para los potrillos, mientras que las más altas son para los ponies (Thurmon y Benson, 1987).
- d) Para la inducción en pacientes con cólico quirúrgico: usar guaifenesina hasta efecto; luego, ketamina 1,6-2,2 mg/kg (Mandsager, 1988).
- e) 200 mg en bolo (para un caballo de 454 kg) intraoperatorio, a los efectos de reducir los movimientos con una anestesia general superficial (Mandsager, 1988).

■ PORCINOS:

- a) Dar atropina y luego ketamina 11 mg/kg, IM. Para prolongar la anestesia y aumentar la analgesia, dar una dosis adicional de ketamina de 2-4 mg/kg, IV. Se inyecta el anestésico local en el sitio quirúrgico (por ej., lidocaína al 2%) para aumentar la analgesia (Thurmon y Benson, 1986).
- b) Ketamina (22 mg/kg) combinada con acepromacina (1,1 mg/kg), IM (Swindle, 1985).
- c) 4,4 mg/kg, IM o IV, después de la sedación (Mandsager, 1988).

OVINOS:

- a) Premedicar con atropina 0,22 mg/kg y acepromacina 0,55 mg/kg; luego, ketamina 22 mg/kg, IM. Para extender el tiempo anestésico, se puede dar ketamina en forma intermitente 2-4 mg/kg, IV (Thurmon y Benson, 1986).
- b) 2 mg/kg, IV para la inducción; luego, 4 ml/minuto por infusión a ritmo constante con una solución de ketamina a una concentración de 2 mg/ml en dextrosa al 5% en agua (Thurmon y Benson, 1986).

■ CAPRINOS:

a) Dar atropina 0,4 mg/kg seguida por xilacina 0,22 mg/kg, IM, 20 a 25 minutos más tarde. Unos 10 minutos después de la xilacina, dar ketamina 11 mg/kg, IM. Para extender la anestesia más, dar ketamina 2-4 mg/kg, IV (extensión más corta) o 6 mg/kg (extensión más prolongada) (Thurmon y Benson, 1986).

REPTILES:

- a) Tortugas de tierra, pequeñas a medianas: medetomidina (100-150 μg/kg) con ketamina 5-10 mg/kg, IV o IM.
 - Tortugas de agua dulce: medetomidina (150-300 $\mu g/kg$) con ketamina 10-20 mg/kg, IV o IM.
 - Tortugas de tierra gigantes (tortuga de Aldabra de 200 kg): medetomidina (40 µg/kg) con ketamina 4 mg/kg, IV o IM.
 - Tortugas de Aldabra más pequeñas: medetomidina (40-80 µg/kg) con ketamina 4-8 mg/kg, IV o IM; esperar 30-40 minutos para ver el efecto máximo.
 - Iguanas: medetomidina (100-150 $\mu g/kg$) con ketamina 5-10 mg/kg, IV o IM.
 - La reversión de todas las dosis con atipamazol es de 4-5 veces la dosis de medetomidina (Heard, 1999).
- b) 20-60 mg/kg, IM (McConnell y Hughey, 1987).

■ PRIMATES SUBHUMANOS:

a) La dosis varía según la especie individual; consultar el prospecto del producto Ketaset®.

AVES.

- a) Según peso:
 - <100 g (canarios, pinzones, periquitos): 0,1-0,2 mg/g, IM. 250-500 g (loros, palomas): 0,05-0,1 mg/g, IM.
 - 500 g 3 kg (pollos, lechuzas y halcones): 0,02-0,1 mg/g, IM. >3kg (patos, gansos y cisnes): 0,02-0,05 mg/g, IM (Booth, 1988a).
- b) En combinación con xilacina: ketamina 10-30 mg/kg, IM y xilacina 2-6 mg/kg, IM; los pájaros que pesan menos de 250 g requieren una dosis por kg más alta que aquellos que pesan más de 250 g. No se recomienda administrar xilacina en pájaros debilitados, debido a sus efectos cardiodepresores.
 En combinación con diazepam: ketamina 10-50 mg/kg, IM y diazepam 0,5-2 mg/kg, IM o IV; la dosis pueden ser lleva-

En combinación con acepromacina: ketamina 25-50 mg/kg, IM y acepromacina 0,5-1 mg/kg, IM (Wheler, 1993).

Controles

■ Nivel de anestesia/analgesia.

das a la mitad para uso IV.

- Función respiratoria; estado cardiovascular (frecuencia, ritmo, presión sanguínea, si es posible).
- Controlar los ojos para evitar la desecación o las lesiones.
- Temperatura corporal.

Información al cliente

 Sólo debe ser administrada por individuos familiarizados con su uso.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de ketamina, un congénere de la fenciclidina, se presenta como un polvo cristalino blanco. Tiene un punto de fusión de 258-261 °C, olor característico, y precipitará como base libre a pH alto. Un gramo es soluble en 5 ml de agua y en 14 ml de alcohol. El pH de las inyecciones disponibles en el comercio es 3,5-5,5.

El clorhidrato de ketamina puede ser también conocido como: CI-581, CL-369, CN-52372-2, ketamini hidrocloridum, Amtech®, Brevinaze®, Calypsol®, Cost®, Inducmina®, Keta®, Keta-Hameln®, Ketaject®, Ketalin®, Ketanest®, Ketaset®, Ketasthesia®, Keta-sthetic®, Ketava®, Ketina®, Ketmin®, Ketolar®, Velonarcon®, VetaKet® y Vetalar®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La ketamina inyectable debe ser almacenada entre 15-30 °C y protegida de la luz.

La solución puede oscurecerse con la exposición prolongada a la luz, lo que no afecta la potencia de la droga. No usar si se presentan precipitados.

La ketamina puede ser mezclada con agua estéril para inyección, dextrosa al 5% en agua y solución salina normal a los efectos de la dilución. La ketamina es físicamente compatible en la misma jeringa con la xilacina. No mezclar ketamina con barbitúricos ni diazepam en la misma jeringa o sachets, ya que se pueden formar precipitados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ketamina, clorhidrato de (para inyección): 100 mg/ml en frascos de 10 ml; Amtech® Ketamine Hydrochloride Injection, USP (IVX), Ketaject® (Phoenix Pharmaceutical), Ketaset® (Fort Dodge), Ketasthetic® (RXV), Vetalar® (Fort Dodge), Veta-Ket® (Lloyd), Ketasthesia® (Butler); (Rx; C-III). Aprobados para su uso en gatos y en primates subhumanos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ketamina, clorhidrato de (inyectable): 10 mg/ml en frascos de 20 ml; 50 mg/ml en frascos de 10 ml; 100 mg/ml en frascos de 5 ml; Ketalar® (Monarch); genérico; (Rx; C-III).

KETOCONAZOL

Nizoral®

ANTIFÚNGICO AZOL

Consideraciones al recetar

- Antifúngico oral imidazólico original empleado para micosis sistémicas que incluyen aspergilosis, meningitis criptocócica, blastomicosis e histoplasmosis; también es usado como un tratamiento alternativo en el hiperadrenocorticismo en perros.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida; algunos creen que el ketoconazol está contraindicado en gatos.
- Cuidado en la enfermedad hepática o trombocitopenia.
- Tiene potencial teratogénico y embriotóxico; poner en la balanza los riesgos vs los beneficios.
- Puede causar infertilidad en los caninos machos, al disminuir la síntesis de testosterona.
- ▶ Efectos adversos: efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos y/o diarrea), más comunes y prevalentes en los gatos; hepatotoxicidad, trombocitopenia, aclaramiento reversible del pelaje; efecto supresor transitorio (relacionado con la dosis) sobre la síntesos de esteroides gonadales y adrenales.
- ▶ Se puede requerir un tratamiento a largo plazo; es relativamente costoso.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Debido a la carencia de toxicidad cuando se compara con la anfotericina B, la posibilidad de administración oral y su eficacia relativamente buena, el ketoconazol ha sido usado para el tratamiento de varias infecciones fúngicas en perros, gatos y otras especies pequeñas. A menudo, el ketoconazol es empleado con la anfotericina B para aumentar su eficacia y al reducir la dosis de la anfotericina B, disminuye el riesgo de toxicidad. Véanse Posologías o Farmacología para datos específicos. Los agentes antifúngicos más recientes (fluconazol, itraconazol) tienen ventajas sobre el ketoconazol, principalmente debido a que son menos tóxicos y/o más eficaces. Sin embargo, el ketoconazol

puede ser significativamente menos costoso que los agentes más modernos. Algunos consideran que el ketoconazol sigue siendo la droga de elección para el tratamiento de la histoplasmosis en los perros.

El uso del ketoconazol en los gatos es controvertido, y algunos autores creen que nunca debe ser usado en esta especie.

El ketoconazol es también usado en la práctica clínica para el tratamiento del hiperadrenocorticismo en perros. Parece ser una opción viable (aunque relativamente costosa) al mitotano, en particular como tratamiento paliativo en perros con tumores grandes, malignos o invasivos, para los cuales la cirugía no es una opción. El ketoconazol es también empleado con frecuencia en perros para la estabilización previa a la cirugía. Es un inhibidor reversible de la esteroideogénesis, por lo que no suele ser una opción viable para el tratamiento a largo plazo.

Debido a que interfiere con el metabolismo de la ciclosporina, se lo ha usado para reducir la dosis necesaria de esta droga en los perros.

Farmacología/Acciones

A las dosis y concentraciones séricas usuales, el ketoconazol es un agente fungistático contra hongos susceptibles. En concentraciones más altas durante períodos prolongados o contra microorganismos muy susceptibles, puede ser fungicida. Se cree que el ketoconazol aumenta la permeabilidad de la membrana celular y causa efectos metabólicos secundarios e inhibición del desarrollo. El mecanismo exacto para estos efectos no ha sido determinado, pero se puede deber a la interferencia del ketoconazol con la síntesis del ergosterol. La acción fungicida puede deberse al efecto directo sobre las membranas celulares.

El ketoconazol tiene actividad contra la mayoría de los hongos patógenos, que incluyen *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Microsporum* y *Trichophyton*. Para el tratamiento contra la mayoría de las cepas de *Aspergillus* y *Sporothrix*, se necesitan niveles más altos de la droga. La resistencia al ketoconazol se ha documentado para algunas cepas de *Candida albicans*.

El ketoconazol tiene actividad in vitro contra *Staphylococcus* aureus y epidermidis, *Nocardia*, enterococos y el virus herpes simple tipos 1 y 2. Las implicaciones clínicas de esta actividad no son conocidas.

Por medio de la inhibición de la 5-lipooxigenasa, el ketoconazol posee cierta actividad antiinflamatoria. La droga puede suprimir el sistema inmune, probablemente, mediante la supresión de la proliferación de los linfocitos T.

El ketoconazol también tiene efectos endocrinos, ya que la síntesis de esteroides sufre inhibición directa por el bloqueo de varios sistemas enzimáticos P-450. Reducciones medibles en la síntesis de testosterona o de cortisol pueden ocurrir a las dosis usadas para el tratamiento antifúngico, pero suelen requerirse dosis más altas para reducir los niveles de testosterona o cortisol clínicamente utiles en el tratamiento de carcinomas prostáticos o en el hiperadrenocorticismo. Los efectos sobre los mineralocorticoides son despreciables.

Farmacocinética

Aunque se ha informado que el ketoconazol es bien absorbido después de la administración oral, la biodisponibilidad oral de las tabletas de ketoconazol en los perros es muy variable. Un estudio llevado a cabo en 6 perros normales (Baxter y col., 1986) encontró que la biodisponibilidad varió entre 4% y 89% después de haber administrado 400 mg (19,5-25,2 mg/kg) a perros en ayuno. La concentración sérica máxima se presenta 1-4,25 horas después

de la administración, y los niveles séricos máximos variaron entre 1,1 y 45,6 µg/ml. Esta amplia variación entre pacientes puede tener implicancias clínicas importantes, tanto desde el punto de vista de la toxicidad como de la eficacia, en particular desde que el ketoconazol está siendo utilizado con frecuencia en infecciones que ponen en peligro la vida del paciente, y los análisis que miden los niveles séricos no son fácilmente accesibles. La administración con alimento puede aumentar la absorción.

La absorción oral en los caballos es mala. Una sola dosis de 30 mg/kg no produce niveles detectables en sangre.

La absorción del ketoconazol se ve favorecida por un medio ácido, y no debe ser administrado (al mismo tiempo) junto con bloqueantes H, o antiácidos (véase Interacciones medicamentosas, más adelante). Si la droga debe ser administrada con alimento o en ayuno para maximizar la absorción, es un punto controvertido. En las personas, el fabricante recomienda administrarlo con alimento. Los perros y los gatos que desarrollan anorexia o vómitos durante el tratamiento pueden beneficiarse con la administración junto con la comida.

Después de la absorción, el ketoconazol es distribuido en la bilis, el cerumen, la saliva, la orina, el líquido sinovial y el líquido cefalorraquídeo. Los niveles en este último son, por lo general, menos del 10% de los encontrados en el suero, pero pueden aumentar si las meninges están inflamadas. Se encuentran altos niveles de la droga en el hígado, adrenales y glándula pituitaria, mientras que hay niveles moderados en riñones, pulmones, vejiga, médula ósea y miocardio. A las dosis usuales (10 mg/kg), los niveles alcanzados en cerebro, testículo y ojos son, probablemente, inadecuados para el tratamiento de la mayoría de las infecciones. El ketoconazol circulante está unido a las proteínas plasmáticas en un 84-99% y cruza la placenta (al menos en las ratas). La droga fue encontrada en la leche de las perras.

El ketoconazol es metabolizado en gran extensión en el hígado y pasa a varios metabolitos inactivos. Estos metabolitos serán excretados principalmente en las heces a través de la bilis. Alrededor del 13% de la dosis dada es excretada en la orina y sólo el 2-4% de la droga es excretada por la orina sin sufrir cambios. La vida media en perros es de 1-6 horas, aproximadamente (promedio 2,7 horas).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ketoconazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga. Debe ser usado con cuidado en pacientes con enfermedad hepática o trombocitopenia.

Efectos adversos

Los signos gastrointestinales de anorexia, vómitos y/o diarrea son los efectos adversos observados con mayor frecuencia en el tratamiento con ketoconazol y son más prevalentes en los gatos. La anorexia puede ser minimizada dividiendo la dosis y/o dándola con las comidas. Los estimulantes del apetito, tales como el oxazepam o la ciproheptadina también pueden ser beneficiosos en los gatos.

El uso del ketoconazol se ha asociado con toxicidad hepática, la cual consiste en colangiohepatitis y aumento de las enzimas hepáticas; puede ser de naturaleza idiosincrática o un fenómeno relacionado con la dosis. Los gatos pueden estar más predispuestos al desarrollo de hepatotoxicidad que los perros. Si bien las enzimas hepáticas deben ser controladas durante la administración de esta droga, un aumento de sus valores no necesariamente obliga a una disminución de la dosis o a la suspensión de la administración, a menos que haya anorexia, vómitos, diarrea o dolor abdominal concurrentes. También se ha descrito trombocitopenia

en asociación con la administración de ketoconazol, pero es muy poco frecuente. Asimismo, puede producirse un aclaramiento reversible del pelaje en los pacientes tratados con la droga.

El ketoconazol tiene un efecto supresor transitorio (relacionado con la dosis) sobre la síntesis de esteroides gonadales y adrenales. Dosis tan bajas como 10 mg/kg deprimen los niveles séricos de testosterona en perros a las 3-4 horas posteriores a la administración, pero ellos retornan a valores normales a las 10 horas. Dosis de 30 mg/kg/día demostraron suprimir el nivel de cortisol en perros con hiperadrenocorticismo (véase Posologías). Los perros sometidos a altas dosis de antifúngicos pueden necesitar un soporte adicional con glucocorticoides durante períodos de estrés agudo.

Seguridad en reproducción y lactancia

El ketoconazol es un teratógeno y embriotoxina conocido en las ratas. Se han documentado la momificación fetal y los mortinatos en los perros tratados. Sin embargo, el ketaconazol no debe ser considerado como una contraindicación absoluta en animales gestantes, ya que con frecuencia se usa para el tratamiento de infecciones que ponen en peligro la vida del paciente. Los beneficios del tratamiento deben ser puestos en la balanza frente a los posibles riesgos. El ketoconazol puede causar infertilidad en los caninos machos por disminución de la síntesis de testosterona. La producción de testosterona hace un rebote de una vez suspendida la administración de la droga.

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), este fármaco fue clasificado dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

El ketoconazol es excretado en la leche; usar con cuidado en las madres que están en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay informes sobre toxicidad aguda por sobredosis. La DL50 en perros después de la administración oral es >500 mg/kg. Si ocurre una sobredosificación aguda, el fabricante recomienda emplear medidas de sostén que incuyen lavado gástrico con bicarbonato de sodio.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ketoconazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALCOHOL. El etanol puede interactuar con el ketoconazol y producir una reacción tipo disulfiram (vómitos).
- ANTIÁCIDOS. Pueden reducir la absorción oral del ketoconazol; administrar este último al menos 1 hora antes o 2 horas más tarde.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (amitriptilina, clomipramina). El ketoconazol puede reducir el metabolismo y aumentar los efectos adversos.
- BENZODIACEPINAS (midazolam, triazolam). El ketoconazol puede aumentar los niveles.

- BUSPIRONA. La concentración plasmática puede estar elevada.
- BUSULFÁN. El ketoconazol puede aumentar los niveles.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO (amlodipina, verapamilo). El ketoconazol puede aumentar los niveles.
- CISAPRIDA. El ketoconazol puede aumentar los niveles de cisaprida y la posibilidad de toxicidad; el uso conjunto de estas drogas está contraindicado en las personas.
- CORTICOSTEROIDES. El ketoconazol puede inhibir el metabolismo de los corticosteroides; hay una mayor posibilidad de efectos adversos.
- CICLOFOSFAMIDA. El ketoconazol puede inhibir el metabolismo de la ciclofosfamida y sus metabolitos, y hay mayor posibilidad de toxicidad.
- CICLOSPORINA. Aumenta los niveles de ciclosporina.
- DIGOXINA. El ketoconazol puede aumentar los niveles de digoxina.
- FENTANILO/ALFENTANILO. El ketoconazol puede aumentar los niveles de estos agentes.
- BLOQUEANTES H₂ (ranitidina, famotidina, etc.). Aumentan el pH gástrico, y pueden así, reducir la absorción del ketoconazol.
- OTRAS DROGAS HEPATOTÓXICAS. Debido a que el ketoconazol puede causar hepatotoxicidad, debe ser usado con cuidado ante la administración concurrente de otros agentes hepatotóxicos.
- ISONIAZIDA. Puede afectar los niveles del ketoconazol, y su uso conjunto no es recomendado en las personas.
- IVERMECTINA. El ketoconazol puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina). Pueden aumentar las concentraciones de ketoconazol.
- MITOTANO. No se recomienda el uso conjunto de mitotano y ketoconazol en el tratamiento del hiperadrenocorticismo, ya que los efectos adrenolíticos del primero pueden ser anulados por la inhibición de las enzimas del sistema citocromo P-450.
- FENITOÍNA. Puede disminuir los niveles de ketoconazol.
- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (omeprazol, etc.). El aumento del pH gástrico puede reducir la absorción del ketoconazol.
- QUINIDINA. El ketoconazol puede aumentar los niveles de quinidina.
- RIFAMPINA. Puede disminuir los niveles de ketoconazol; éste puede aumentar los niveles de rifampina.
- SUCRALFATO. Puede reducir la absorción del ketoconazol.
- AGENTES ANTIDIABÉTICOS DERIVADOS DE LA SULFONILU-REA (por ej., glipizida, gliburida). El ketoconazol puede aumentar los niveles; es posible la hipoglucemia.
- TEOFILINA. El ketoconazol puede disminuir la concentración sérica de la teofilina en algunos pacientes; hay que controlar los niveles de esta droga.
- VINCRISTINA/VINBLASTINA. El ketoconazol puede inhibir el metabolismo de los alcaloides de la vinca y aumentar sus niveles.
- WARFARINA. El ketoconazol puede aumentar el tiempo de protrombina en los pacientes que reciben warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos.

Posologías

Nota: los efectos clínicos de los antifúngicos pueden requerir 10 a 14 días de tratamiento.

E CANINOS:

Para la coccidioidomicosis:

- a) Para la forma sistémica de la enfermedad: 5-10 mg/kg, oral, 2 veces por día; para la forma SNC: 15-20 mg/kg, oral, 2 veces por día. El tratamiento debe persistir durante un mínimo de 3-6 meses. Los animales con lesiones óseas o recaídas después de la suspensión del tratamiento, deben recibir terapia de por vida a 5 mg/kg, oral, día por medio (Macy, 1988).
- b) 10-30 mg/kg, oral, dividido en 2 tomas diarias; la mayoría de los animales requerirán ser tratados durante 6-12 meses (Taboada, 2000).

Para la blastomicosis:

- a) 10 mg/kg, oral, 2 veces por día (15-20 mg/kg, oral, 2 veces por día, si hay compromiso del SNC) durante al menos 3 meses, junto con anfotericina B (en un comienzo a 0,25-0,5 mg/kg día por medio IV). Si es tolerada, aumentar la dosis de a 1 mg/kg hasta alcanzar el máximo de 4-5 mg/kg totales. Véase Anfotericina B para más información (Macy, 1988).
- b) Ketoconazol: 20 mg/kg/día, oral, 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias; 40 mg/kg divido en 2 tomas diarias para el compromiso ocular o del SNC (durante al menos 2-3 meses o hasta remisión, y luego comenzar el mantenimiento) junto con anfotericina B 0,15-0,5 mg/kg, IV, 3 veces por semana. Cuando se alcanza una dosis total máxima de 4-6 mg/kg, comenzar con la dosis de mantenimiento de anfotericina B a 0,15-0,25 mg/kg, IV, 1 vez al mes o usar ketoconazol a 10 mg/kg, oral, 1 vez por día (o dividido en 2 tomas diarias) o 2,5-5 mg/kg, oral 1 vez por día. Si hay compromiso ocular o del SNC, usar ketoconazol a 20-40 mg/kg, oral, dividido en 2 tomas diarias (Greene, O´Neal y Barsanti, 1984).

Para la histoplasmosis:

- a) 10 mg/kg, oral, 1 o 2 veces por día durante al menos 3 meses. Tratar al menos durante 30 días después de completar la resolución de la enfermedad clínica. Si el paciente recae, volver a tratarlo como se mencionó anteriormente, pero luego hacer un tratamiento de mantenimiento de 5 mg/kg, oral, día por medio por tiempo indefinido. Para los casos agudos, usar anfotericina B (véanse las recomendaciones para la Blastomicosis por el mismo autor) (Macy, 1988).
- b) Ketoconazol 10-20 mg/kg, oral, 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias (durante un mínimo de 2-3 meses o hasta la remisión, y luego comenzar con el tratamiento de mantenimiento) junto con anfotericina B 0,15-0,5 mg/kg, IV, 3 veces por semana. Cuando se alcanza la dosis total de 2-4 mg/kg, comenzar con la dosis de mantenimiento de anfotericina B a 0,15-0,25 mg/kg, IV, 1 vez por mes o usar ketoconazol a 10 mg/kg, oral, 1 vez por día (o dividido en 2 tomas diarias) o 2,5-5 mg/kg, oral, 1 vez por día (Greene, O´Neal y Barsanti, 1984).

Para la aspergilosis:

- a) 20 mg/kg, oral, durante al menos 6 semanas; puede requerir un tratamiento de mantenimiento por largo plazo (Macy, 1988).
- b) Para la aspergilosis nasal: 10 mg/kg, oral, 1 vez por día (cada 24 horas) o 5 mg/kg, oral, cada 12 horas. El tratamiento requiere muchas semanas y debe continuar durante 1 mes más allá de la última detección de la infección. El itraconazol es algo más efectivo (Greene, Hartmann y col., 2006).

Para la criptococosis:

a) Anfotericina B a 0,15-0,4 mg/kg, IV, 3 veces por semana junto con flucitosina 150-175 mg/kg, oral, dividida en 3-4 tomas diarias. Cuando se alcanza una dosis total de anfotericina B de 4-6 mg/kg, comenzar con la dosis de mantenimiento de esta droga a 0,15-0,25 mg/kg, IV, 1 vez por mes junto con flucitosina a la dosis antes mencionada o con ketoconazol a 10 mg/kg, oral, 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias (Greene, O´Neal y Barsanti, 1984).

Para la miocarditis fúngica:

a) 10 mg/kg, oral, 3 veces por día (Ogburn, 1988).

Para la candidiasis:

a) 10 mg/kg, oral, 1 vez por día (cada 24 horas) o 5 mg/kg, oral, cada 12 horas. El tratamiento requiere muchas semanas y debe continuar durante 1 mes más allá de la última detección de infección. El itraconazol es algo más efectivo (Greene, Hartmann y col., 2006).

Para la esporotricosis:

 a) 15 mg/kg, oral, cada 12 horas. El tratamiento requiere muchas semanas y debe continuar durante 1 mes más allá de la última detección de infección (Greene, Hartmann y col., 2006).

Para la dermatitis por Malassezia:

- a) 5-10 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 30 días. A menudo se usa en champúes terapéuticos que contienen disulfuro de selenio, miconazol, ketoconazol o clorhexidina. Se deben identificar y solucionar las causas subyacentes o el cuadro reaparecerá (Noxon, 1997).
- b) 5-10 mg/kg, oral, por día durante 10 días y luego día por medio durante otros 10 días. Este esquema resuelve la mayoría de los casos, pero algunos requerirán dosis más altas (Muse, 2000).
- c) Dosis inicial a 5 mg/kg, 2 veces por día durante 21-30 días, y se puede aumentar a 10 mg/kg, oral, 2 veces por día, si la respuesta es mala. La absorción se ve favorecida cuando se administra con comida y es ideal en un ambiente ácido (McDonald, 1999).
- d) 2,5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 7-14 días; una vez observada una buena respuesta, disminuir la dosificación a día por medio (cada 48 horas) y continuar hasta que se produzca la remisión completa. En el raro caso en que el ketoconazol es inefectivo, o se producen intolerancia o toxicidad, se pueden usar itraconazol o fluconazol (Rosenkrantz, 2006a).

Para el tratamiento del hiperadrenocorticismo:

- a) 5 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 7 días. Si no hay problemas con el apetito, ni se presenta ictericia, aumentar la dosis a 10 mg/kg, oral, 2 veces por día. Repetir la estimulación con ACTH a los 14 días (con el paciente en tratamiento). Si no hay un control satisfactorio, aumentar a 15 mg/kg 2 veces por día. El objetivo es alcanzar niveles de cortisol pre y posACTH menores a 5 μg/dl (Feldman, 2000).
- b) Comenzar con una dosis de 5 mg/kg cada 12 horas durante 5-7 días y, si no hay efectos colaterales (por lo general, relacionados con el tracto gastrointestinal), aumentar la dosis a 10 mg/kg cada 12 horas durante 10-14 días y realizar la prueba de estimulación con ACTH. El nivel de cortisol debe estar entre 0,7-1,8 μg/dl, si el ketoconazol resulta efectivo. Más del 25% de los casos en los que no se ve respuesta, y muchos casos que sí responden, reque-

- rirán una dosis de 15-20 mg/kg cada 12 horas. Debido a la eficacia impredecible, la alta tasa de presentación de efectos adversos, la dosificación de 2 veces al día y los costos, el uso del ketoconazol para el hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria ha sido limitado (Church, 2004).
- c) Para el tratamiento paliativo del síndrome de Cushing canino: 15 mg/kg, oral, cada 12 horas (Lorenz y Melendez, 2002b).

Para reducir los requerimientos posológicos de la ciclosporina:

- a) El ketoconazol 5-10 mg/kg, oral, por día puede ser administrado junto con la ciclosporina; en estos pacientes, la dosis de esta última puede ser reducida (aproximadamente, a la mitad) o, tal vez, se podría ir disminuyendo más rápido que en aquellos que no reciben esta combinación. El agregado de ketoconazol es en particular útil en los pacientes alérgicos en los que se asocia dermatitis u otitis concurrente por Malassezia (Hnilica, 2006).
- b) Para tratar la fístula perianal: ketoconazol 7,5 mg/kg, oral, 2 veces por día; ciclosporina 0,5-0,75 mg, oral, 2 veces por día (O'Neil, Edwards y col., 2001).
- c) Para la dermatitis atópica: ciclosporina 5-7 (o menos) mg/kg/día. Es ideal administrarla con el estómago vacío, pero si causa malestar gastrointestinal, se puede administrar con alimento. En los perros de gran talla, la administración de ciclosporina a 2,5 mg/kg/día junto con ketoconazol (5 mg/kg/día) puede dar buenos resultados y reducir los costos (White, 2007).
- d) Como agente inmunosupresor alternativo para la anemia hemolítica inmunomediada refractaria, en especial en aquellas anemias arregenerativas: ciclosporina 5-10 mg/kg, oral, dividida en 2 tomas diarias para alcanzar un nivel plasmático superior a los 200 ng/ml (Nota: las referencias indican valores superiores a 200 ng/ml, pero se cree que esto es un error). Los perros de gran talla pueden ser dosificados en forma concurrente con ketoconazol (10 mg/kg/día) para permitir la reducción de la dosis de ciclosporina (Macintire, 2006d).

FELINOS:

Nota: el uso del ketoconazol en los gatos es algo controvertido, y algunos veterinarios recomiendan no usarlo en esta especie debido a su potencial tóxico. Considerar el uso de itraconazol en su lugar.

- a) Para la coccidioidomicosis: 10-30 mg/kg, oral, dividido en 2 tomas diarias; la mayoría de los animales necesitan ser tratados durante 6-12 meses (Taboada, 2000).
- b) Para la coccidioidomicosis: 50 mg/gato, oral, 1 vez por día; o 25-75 mg por gato cada 12-48 horas. El tratamiento requiere muchos meses (9-12 meses en promedio) y debe continuar durante 1 mes más allá de la última detección de la infección (Greene, Hartmann y col., 2006).
- c) Para la blastomicosis: 10 mg/kg cada 12 horas, oral (durante al menos 60 días) junto con anfotericina B 0,25 mg/kg en 30 ml de dextrosa al 5% en agua, IV, durante 15 minutos cada 48 horas. Continuar con la anfotericina B hasta llegar a una dosis acumulativa de 4 mg/kg o hasta que la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo sea superior a 50 mg/dl. Si no se desarrolla toxicidad renal, se puede aumentar la dosis a 0,5 mg/kg de anfotericina B (Legendre, 1989).
- d) Para la criptococosis: 10 mg/kg 2 veces por día. Muy útil para esta enfermedad en los gatos; sin embargo, a esta dosis puede producir anorexia y debilidad (Legendre, 1995).

- e) Para la aspergilosis: 10 mg/kg, oral, cada 12 horas (Legendre, 1989).
- f) Para la dermatofitosis: por lo general, se reserva para cuando la griseofulvina es inefectiva o no es tolerada; 10 mg/kg oral, 1 vez por día con comida ácida. Se requiere un tratamiento prolongado. Obtener cultivos luego de 4 semanas. Continuar el tratamiento por 2 semanas más allá de la cura clínica y cuando se obtienen 2-3 cultivos negativos a intervalos semanales (Frank, 2000).
- g) Para la esporotricosis: 5-10 mg/kg, oral, cada 12-24 horas. El tratamiento requiere varias semanas (2-4 meses en promedio) y debe continuar durante 1 mes más allá de la última detección de la infección (Greene, Hartmann y col., 2006).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 10-40 mg/kg por día, oral, durante 14 días (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Hámsteres, gerbos, ratones, ratas, cobayos, chinchillas: para la micosis sistémica/candidiasis: 10-40 mg/kg por día, oral, durante 14 días (Adamcak y Otten, 2000).

AVES:

Para infecciones fúngicas susceptibles:

a) Para la candidiasis grave refractaria en psitácidas: 5-10 mg/kg (administración forzada) 2 veces al día durante 14 días. Para un efecto local en el buche, disolver ¼ de tableta (50 mg) en 0,2 ml de ácido clorhídrico 1 N y agregar 0,8 ml de agua. La solución se vuelve rosa pálido cuando se disuelve. Agregar al alimento y darlo forzado.

Para agregar al agua (para la mayoría de las especies): 200 mg/L durante 7-14 días. Como la droga no es soluble en agua a pH neutral, disolver en ácido previo a agregar al agua (véase arriba).

Para agregar al alimento (para la mayoría de las especies): 10-20 mg/kg durante 7-14 días. Agregar al alimento favorito o mezclar con los granos (Clubb, 1986).

- b) 20-30 mg/kg, oral, 2 veces por día (basada en la cinética determinada en un ensayo simple en cacatúas molucas) (Flammer, 2003a).
- c) Rátidas: 5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día (Jenson, 1998).

REPTILES:

- a) Para infecciones susceptibles (para la mayoría de las especies): 15-30 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 2-4 semanas (Gauvin, 1993).
- b) Para las micosis de los caparazones en quelonios/tortugas: 25 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 2-4 semanas (Rosskopf, 1986).

Controles

- Enzimas hepáticas con el tratamiento a largo plazo (al menos cada 2 meses; algunos sugieren en forma mensual).
- Hemograma completo con plaquetas.
- Eficacia y otros efectos adversos.

Información al cliente

- Si el animal desarrolla signos gastrointestinales, dividir la dosis y administrarla con las comidas.
- El tratamiento a largo plazo con el cumplimiento de las instrucciones para la dosificación es, por lo usual, necesario para obtener resultados satisfactorios.
- El cliente se debe comprometer tanto en lo que se refiere a las

cuestiones financieras como con el esquema de administración asociados con el tratamiento.

Ouímica/Sinónimos

El ketoconazol es un antifúngico derivado del imidazol, que se presenta como un polvo blanco a ligeramente beige, con un pK_a de 2,9 y 6,5. Es casi insoluble en agua.

El ketoconazol puede también ser conocido como ketoconazolum y R-41400; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

El ketoconazol en tabletas debe almacenarse a temperatura ambiente en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ketoconazol (tabletas): 200 mg (ranuradas); Nizoral® (Janssen); genérico; (Rx).

También se cuenta con formulaciones para uso tópico.

KETOPROFENO

Ketofen®

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- ▶ Antiinflamatorio no esteroide utilizado en caballos, gatos (por corto plazo) y perros.
- De Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga.
- ▶ Cuidado en ulceración o sangrado gastrointestinal, hipoproteinemia, animales reproductores (en especial, en el estadio final de la preñez), deterioro renal o hepático significativo; puede ocultar los signos de infección (inflamación, hiperpirexia).
- Efectos adversos: <u>CABALLOS</u>: posible daño de la mucosa gástrica y ulceración gastrointestinal, necrosis de la cresta renal y leve hepatitis. <u>PERROS</u>: vómitos, anorexia y úlceras gastrointestinales.
- No administrar por vía intraarterial y evitar las inyecciones subcutáneas.
- ▶ Interacciones medicamentosas y droga/laboratorio.

Usos/Indicaciones

El ketoprofeno está autorizado para su uso en caballos para el alivio de la inflamación y el dolor asociados con las alteraciones musculoesqueléticas. Al igual que la flunixina (y otros AINE) el ketoprofeno tiene muchos otros usos en varias especies y condiciones. Se han aprobado formas posológicas para perros y gatos tanto en Europa como en Canadá. Algunos consideran que el ketoprofeno es el AINE de elección para lograr analgesia por corto plazo en el gato.

Farmacología/Acciones

El ketoprofeno exhibe acciones similares a las de otros antiinflamatorios no esteroides al poseer actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria. El mecanismo de acción postulado es la inhibición de la catálisis del ácido araquidónico por la ciclooxigenasa a precursores de las prostaglandinas (endoperóxidos) lo que inhibe, así la síntesis de las mismas en los tejidos. También se afirma que tiene actividad inhibitoria sobre la lipoxigenasa, mientras que la flunixina no la tiene a dosis terapéuticas. Estudios in vitro no han confirmado actividad sobre la lipoxigenasa en las especies estudiadas.

El enantiómero S(+) se asocia con actividad antiprostaglandina y toxicidad, mientras que en la forma R(-) presenta actividad analgésica sin efectos gastrointestinales.

Farmacocinética

En las especies estudiadas (ratas, perros, humanos), el ketoprofeno es absorbido con rapidez y casi por completo después de la administración oral. La presencia de alimento o leche disminuye la absorción oral. Las características de la absorción oral en caballos no han sido encontradas. Se ha documentado que cuando se comparan las invecciones IV e IM en los caballos, las áreas bajo la curva son relativamente equivalentes.

Si bien las características de distribución no están bien descritas, la droga ingresa en el líquido sinovial y tiene un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (99% en las personas y, aproximadamente, 93% en los caballos). En los equinos, los fabricantes indican que el inicio de la actividad es dentro de las 2 horas y los efectos máximos se producen a las 12 horas posteriores a la administración.

El ketoprofeno se elimina por los riñones, como metabolito conjugado y como droga sin cambios. La vida media de eliminación en los caballos es, aproximadamente, 1,5 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Si bien el fabricante hace mención a que no hay contraindicaciones (más allá de la hipersensibilidad previa a la droga), sólo debe ser usada cuando los posibles beneficios superan los riesgos en los casos en los que la ulceración o el sangrado gastrointestinal son evidentes, o en los pacientes con significativo deterioro renal o hepático. El ketoprofeno puede enmascarar los signos clínicos de infección (inflamación, hiperpirexia). Debido a que tiene un alto porcentaje de unión a las proteínas, los pacientes con hipoproteinemia pueden tener aumentados los niveles de la droga libre, lo que incrementa los riesgos de toxicidad.

Efectos adversos

Debido a que el ketoprofeno es un agente relativamente nuevo, su perfil de efectos adversos en los caballos no está dilucidado con claridad. Los estudios preliminares y los informes indican que el ketoprofeno parece ser relativamente seguro para usar en caballos y puede tener una menor incidencia de efectos adversos que la fenilbutazona o la flunixina. Pueden presentarse daño en la mucosa gástrica y ulceración gastrointestinal, necrosis de la cresta renal y leve hepatitis.

No administrar en forma intraarterial y evitar las inyecciones SC. Si bien no está autorizado para usar por vía IM en caballos, se ha informado que es efectivo y sólo puede causar inflamación ocasional en el sitio de inyección.

En los perros y los gatos, el ketoprofeno puede causar vómitos, anorexia y úlceras gastrointestinales.

Seguridad en reproducción y lactancia

El fabricante advierte contra el uso del ketoprofeno en animales reproductores debido a que sus efectos sobre la fertilidad, gestación y muerte fetal no han sido establecido en caballos. Sin embargo, estudios en ratas y ratones no han demostrado un aumento de la teratogenicidad o embriotoxicidad. Los conejos que recibieron el doble de la dosis autorizada en personas mostraron un aumento de embriotoxicidad pero no de la teratogenicidad. Debido a que los antiinflamatorios no esteroides inhiben la síntesis de las prostaglandinas, y afectan en forma adversa el aparato cardiovascular neonatal (cierre prematuro del conducto permeable), el ketoprofeno debe ser usado en la fase final de la preñez. Estudios llevados a cabo en ratas machos no mostraron cambios en la fertilidad. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

En la actualidad, se desconoce si el ketoprofeno ingresa en la leche de la yegua. Sí lo hace en la perra; usar con cautela.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los caballos que recibieron ketoprofeno a una dosis de hasta 11 mg/kg por vía IV 1 vez por día durante 15 días no exhibieron signos de toxicidad. Se observó una grave laminitis en un caballo que recibió 33 mg/kg/día (15 veces la dosis autorizada) durante 5 días. Los caballos que recibieron 55 mg/kg/día (25 veces la dosis autorizada) durante 5 días, mostraron anorexia, depresión, ictericia e inflamación abdominal. En la necropsia de este grupo de animales se identificaron gastritis, nefritis y hepatitis.

Hubo 24 exposiciones al ketoprofeno informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 9 fueron perros (1 con signos) y los restantes 15 fueron gatos, que no mostraron signos clínicos. Los hallazgos comunes en caninos incluyen el vómito.

Las personas han sobrevivido a ingestiones orales de hasta 5 g. La DL₅₀ en los perros después de la ingestión oral es de 2000 mg/kg. Este medicamento es un AINE y, como cualquier agente de este grupo, la sobredosis puede conducir a efectos gastrointestinales y renales. La descontaminación con eméticos y/o carbón activado es apropiada. Cuando se va a usar una dosis en la que se espera la presentación de efectos gastrointestinales, se justifica el uso de protectores para dichos efectos. Si también se esperan efectos renales, se justifica la diuresis con líquidos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ketoprofeno, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS (gentamicina, amikacina, etc.). Aumento del riesgo de la nefrotoxicidad.
- ANTIOAGULANTES (heparina, heparina de bajo peso molecular, warfarina). Es posible el aumento del riesgo de sangrado.
- ASPIRINA. Cuando se utiliza aspirina en forma concurrente con el ketoprofeno, los niveles plasmáticos de este último podrían disminuir, y habría un aumento de la posibilidad de efectos adversos gastrointestinales (pérdida de sangre). La administración concomitante de aspirina con ketoprofeno no puede recomendarse.
- BIFOSFONATOS (alendronato, etc.). Puede aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal.
- CORTICOSTEROIDES. La administración conjunta con AINE puede aumentar significativamente los riesgos de efectos adversos gastrointestinales.

- CICLOSPORINA. Puede aumentar los riesgos de nefrotoxicidad.
- FLUCONAZOL. Puede aumentar los niveles de AINE.
- FUROSEMIDA. El ketoprofeno puede reducir los efectos saluréticos y diuréticos de la furosemida.
- DROGAS CON ALTA AFINIDAD POR PROTEÍNAS (por ej., fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes orales, otros agentes antiinflamatorios, salicilatos, sulfonamidas y agentes antidiabéticos derivados de la sulfonilurea). Debido a que el ketoprofeno tiene un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (99%), podría desplazar a otras drogas con las mismas características, y podrían aumentar los niveles séricos y la duración de acción de las mismas. Aunque, por lo general, estas interacciones tienen poca importancia clínica, usar esta combinación con cautela.
- METOTREXATO. Ha ocurrido una importante toxicidad cuando los AINE se utilizaron en forma concomitante con el metotrexato: usar esta combinación con extrema cautela.
- PROBENECIDA. Puede causar un aumento significativo en los niveles séricos y en la vida media del ketoprofeno.

Consideraciones de laboratorio

El ketoprofeno puede causar:

- Falsos aumentos del nivel de glucemia cuando se utiliza el método de la glucosa oxidasa y el de la peroxidasa con ABTS como cromógeno.
- Falsos aumentos en los valores de la bilirrubina sérica cuando se usa el DMSO como reactivo.
- Falsos aumentos en los valores del hierro sérico usando el método de Ramsey o falsas disminuciones de la concentración de hierro sérico cuando se usa el disulfonato de batofenantrolina como reactivo.

Posologías

CANINOS:

Como antiinflamatorio/analgésico:

- a) 2 mg/kg, IV, 1 vez (Hardie, 2000).
- b) Para la osteoartritis que no responde a la aspirina: 0,5-1 mg/kg, oral, 2 veces por día, con alimento; disminuir la dosis en un 50% cuando se da a gerontes. (Trepanier, 1999).
- c) Para el control del dolor posquirúrgico: 1-2 mg/kg, IV o IM, 1 vez por día durante 2-3 días (Tranquilli, 2003).
- d) Para el control del dolor posquirúrgico: 1-2 mg/kg, IV o SC, 1 vez por día durante 3 días después de la cirugía; o 1 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 5 días después de la cirugía (Hansen, 2003b).
- e) Para indicaciones agudas: 2 mg/kg, SC, IM o IV, 1 vez por día hasta 3 días consecutivos. Si se prefiere, después de 1 aplicación inyectable se puede continuar al día siguiente con tabletas a 1 mg/kg, oral, por día durante 5 días consecutivos. Para el dolor crónico: 0,25 mg/kg, oral, 1 vez por día hasta 30 días (Información en el prospecto del producto Ketofen 1%; Ketofen® Tablets Merial UK).

FELINOS:

Como agente antiinflamatorio/analgésico:

- a) 2 mg/kg, IV, 1 aplicación (Hardie, 2000).
- b) Para el dolor leve a moderado: 1-2 mg/kg, SC o IM. Comenzar con 0,5-1 mg/kg, oral o SC, 1 vez al día; no se recomienda el tratamiento durante más de 5 días (Nieves, 2002).

- c) Para el control del dolor posquirúrgico: 1-2 mg/kg, IV o SC, 1 vez por día durante 3 días después de la cirugía; o 1 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 3 días después de la cirugía (Hansen, 2003b).
- d) 2 mg/kg, SC, 1 vez por día hasta 3 días consecutivo. Si se prefiere, después de 1 aplicación inyectable seguir al día siguiente con tabletas a 1 mg/kg oral por día durante 5 días consecutivos (Información en el prospecto del producto Ketofen 1%; Ketofen® Tablets - Merial UK).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para el dolor crónico o antiinflamatorio: 1 mg/kg IM cada 12-24 horas (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Ratas: 5 mg/kg, SC (Adamcack y Otten, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI-UCGFS)

- a) Para las indicaciones autorizadas: 2,2 mg/kg (1 ml/45 kg), IV, 1 vez por día hasta 5 días (Prospecto del producto; Ketofen®).
- b) Como tratamiento adyuvante de la laminitis: 2,2 mg/kg, IV 1 vez por día (Brumbaugh, Lopez y col., 1999).

BOVINOS:

- a) 3 mg/kg, IV o IM, profunda por día durante 3 días; el tiempo de retiro en el Reino Unido previo a faena es 4 días, mientras que previo a ordeñe es 0 días (Información del prospecto: Comforion Vet® - Merial UK).
- b) 3,3 mg/kg; duración del efecto: 24 horas; el tiempo de retiro apropiado es 24 horas para ordeñe y 7 días para faena (Walz, 2006b).

PORCINOS:

 a) 3 mg/kg, IM, 1 vez por día hasta 3 días; el tiempo de retiro (en el Reino Unido) para faena es 4 días (Información en el prospecto del producto Comforion Vet® - Merial UK).

AVES:

 a) Como antiinflamatorio/analgésico: 2 mg/kg, IM, cada 8-24 horas (Clyde y Paul-Murphy, 2000).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos (con el tratamiento a largo plazo, se recomienda la realización ocasional de pruebas de la función hepática y renal).

Ouimica/Sinónimos

El ketoprofeno, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido propiónico, se presenta como un polvo fino a granular de color blanquecino a blanco. Es casi insoluble en agua, pero libremenete soluble en alcohol a 20 °C. Tiene un p K_a de 5,9 en una solución de metanol:agua de 3:1. Tiene un enantiómero S y otro R. El producto comercial es una mezcla racémica de ambos. El enantiómero S(+) tiene mayor potencia antiinflamatoria que la forma R(-).

El ketoprofeno puede también ser conocido como ketoprofenum y RP-19583; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas orales deben ser almacenadas a temperatura ambiente en envases herméticos y resistentes al paso de la luz. El producto inyectable veterinario debe ser almacenado a temperatura ambiente. Los estudios de compatibilidad con el ketoprofeno inyectable y otros compuestos no han sido publicados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ketoprofeno (inyectable): 100 mg/ml en frascos multidosis de 50 ml y 100 ml; Ketofen® (Fort Dodge); genérico (Phoenix Pharmaceutical); (Rx). Aprobado para su uso en caballos no destinados a

En Canadá y el Reino Unido se aprobaron formulaciones orales (en tabletas de 5 mg, 10 mg y 20 mg) y una formulación inyectable (de 10 mg/ml) para su uso en perros y gatos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ketoprofeno (cápsulas): 50 mg y 75 mg; genérico; (Rx).

Ketoprofeno (cápsulas de liberación extendida): 100 mg, 150 mg y 200 mg; Ketoprofen (Andrx); (Rx).

KETOROLAC **TROMETAMINA**

Toradol®

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- ▶ AINE usado, principalmente, para analgesia a corto
- ▶ Contraindicaciones: úlceras gastrointestinales activas o antecedentes de hipersensibilidad a la droga.
- ▶ Contraindicación relativa: enfermedades hematológicas, renales o hepáticas.
- De Cautela ante antecedentes de úlceras gástricas e insuficiencia cardíaca.
- ▶ Efectos adversos: úlceras y perforación gastrointestinales, efectos renales (posiblemente, con el uso a largo plazo); considerar administrar en forma conjunta con misoprostol/sucralfato en perros para disminuir la posibilidad del desarrollo de úlceras.

Usos/Indicaciones

El ketorolac es usado, principalmente, por sus efectos analgésicos para el tratamiento a corto plazo del dolor leve a moderado en perros y roedores. La duración de los efectos analgésicos en perros es de alrededor de 8-12 horas, pero debido a la disponibilidad de AINE más seguros y aprobados en caninos, su uso es cuestionable.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros AINE, el ketorolac exhibe actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, probablemente a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, con el resultante impedimento en la síntesis de prostaglandina. El ketorolac puede exhibir un efecto analgésico más potente que algunos otros AINE. Inhibe tanto los receptores para la COX-1 como los de la COX-2.

Farmacocinética

Después de la administración oral, el ketorolac se absorbe con rapidez; en los perros, el nivel máximo se presenta a los 50 minutos, aproximadamente, y la biodisponibilidad oral es del

Se distribuye en forma marginal a través de todo el cuerpo. No parece cruzar la barrera hematoencefálica y tiene un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (99%). El volumen de distribución en los perros es de 0,33-0,42 L/kg, aproximadamente (similar a las personas). La droga cruza la placenta.

Se metaboliza, principalmente, por glucuronidación e hidroxilación. Tanto la droga sin cambios como los metabolitos son excretados, principalmente, en la orina. Los pacientes con disminución de la función renal tendrán tiempos de eliminación más prolongados que los habituales. En los perros normales, la vida media de eliminación es de 4-8 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ketorolac está relativamente contraindicado en pacientes con antecedentes de enfermedad hematológica, renal o hepática. También en aquellos con úlceras gastrointestinales activas o con antecedentes de hipersensibilidad a la droga. Debe ser usado con cuidado en pacientes que han tenido úlceras gastrointestinales o con insuficiencia cardíaca (puede causar retención de líquido), y en gerontes. Los animales que sufren inflamación secundaria a una infección concomitante deben recibir terapia antimicrobiana apropiada.

Debido a que el ketorolac tiene tendencia a causar erosión y úlceras gástricas en los perros, no se recomienda su uso a largo plazo (más de 3 días) en esta especie.

Efectos adversos

El uso del ketorolac es limitado en los animales domésticos, debido a su perfil de efectos adversos y a la falta de productos aprobados para uso veterinario. El principal uso en perros es la toxicidad gastrointestinal. La ulceración gastrointestinal puede ser común. si la droga se emplea a largo plazo. La mayoría de los veterinarios que han usado esta medicación en los perros limitan su administración a menos de 3 días y administran misoprostol con o sin sucralfato concurrente. Al igual que con otros AINE, también son posibles el desarrollo de inhibición plaquetaria y la toxicidad renal y hepática.

Seguridad en reproducción y lactancia

El ketorolac cruza la placenta. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo durante los dos primeros trimestres. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Asimismo, todos los AINE son clasificados como de categoría D para su uso en el último tercio de embarazo o cerca del parto. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables, a pesar de sus posibles riesgos.)

La mayoría de los AINE son excretados por leche. Se detectó ketorolac en la leche de mujeres en una relación leche:plasma máxima de 0,037. Es poco probable que represente un gran riesgo para las crías lactantes.

Sobredosis/Toxicidad aguda

Es poca la información disponible. La DL₅₀ oral es 200 mg/kg en los ratones. Los efectos gastrointestinales (que incluyen ulceración) son probables después de una sobredosis en los pequeños animales. La acidosis metabólica ha sido registrada en una persona. Considerar las técnicas de vaciado gástrico ante grandes sobredosis; los pacientes deben ser controlados por sangrado gastrointestinal. Tratar las úlceras con sucralfato; considerar dar misoprostol desde el inicio.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ketorolac, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSI-NA. Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad.
- ALPRAZOLAM. Se han descrito alucinaciones en las personas que toman esta droga junto con ketorolac.
- AMINOGLUCÓSIDOS (gentamicina, amikacina, etc.). Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad.
- ANTICOAGULANTES (heparina, heparina de bajo peso molecular, warfarina). Aumentan el riesgo para un posible sangrado.
- ASPIRINA. Aumenta la posibilidad de efectos adversos gastrointestinales (pérdida de sangre).
- BIFOSFONATOS (alendronato, etc.). Pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal.
- **CORTICOSTEROIDES.** La administración concomitante con un AINE puede aumentar de manera significativa la posibilidad de efectos adversos gastrointestinales.
- CICLOSPORINA. Puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.
- FLUCONAZOL. Puede aumentar los nivelese de los AINE.
- FLUOXETINA. Se han registrado alucinaciones en algunas personas que la toman junto con ketorolac.
- FUROSEMIDA. El ketorolac reduce los efectos saliuréticos y diuréticos de la furosemida.
- METOTREXATO. Ha ocurrido una importante toxicidad cuando los AINE se usaron junto con metotrexato; emplear esta combinación con mucho cuidado.
- RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES. El ketorolac puede potenciar sus efectos.
- PROBENECIDA. Puede cuasar un aumento significativo de los niveles séricos y la vida media del ketorolac.

Posologias

CANINOS:

- a) Como analgésico: 0,5 mg/kg, IV, 3 veces al día o 0,3 mg/kg oral, 2 veces al día. La repetición de la dosis tiene la posibilidad de causar toxicidad gastrointestinal o renal. Los perros tratados deben recibir misoprostol (Dowling, 2000).
- b) Como analgésico: 0,3-0,5 mg/kg, IV o IM, cada 8-12 horas, 1 o 2 dosis (Scherk, 2003a).

FELINOS:

 a) Como analgésico: 0,25 mg/kg, IM, cada 8-12 horas, 1 o 2 dosis (Scherk, 2003a).

■ CAPRINOS:

 a) Como analgésico: 0,3-0,7 mg/kg, IV, IM, SC u oral, 3 veces al día (Resources, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Como analgésico: ratones: 0,7-10 mg/kg, oral, 1 vez por día. Ratas 3-5 mg/kg, oral, 1 o 2 veces al día; 1 mg/kg, IM, 1 o 2 veces al día (Huerkamp, 2000).

Controles

- Eficacia analgésica/antiinflamatoria.
- Gastrointestinal: apetito, heces (sangre oculta, diarrea).

Información al cliente

Notificar al veterinario si se presentan signos de alteración gastrointestinal (anorexia, vómitos, diarrea, heces negras o sangre en la materia fecal) o si el animal se deprime.

Ouímica/Sinónimos

El ketorolac trometamina es un antiinflamatorio no esteroide derivado del ácido carboxílico, que se presenta como un polvo cristalino blanquecino con un pK_a de 3,54 (en agua). Más de 500 mg son solubles en 1 ml de agua a temperatura ambiente. El producto inyectable disponible en el comercio es una solución transparente ligeramente amarillenta, con un pH de 6,9-7,9. Se agrega cloruro de sodio para formar la solución isotónica.

El ketorolac trometamina puede también ser conocido como RS-37619-00-31-3; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Tanto las tabletas como la formulación inyectable deben ser almacenadas a temperatura ambiente y protegidas de la acción de la luz. Proteger las tabletas de la excesiva humedad. Se recomienda no mezclar el producto inyectable con otras drogas en la misma jeringa. La inyección es estable durante al menos 48 horas en las soluciones IV usadas con frecuencia.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia de clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ketorolac trometamina (tabletas): 10 mg; genérico; (Rx).

Ketorolac trometamina (inyectable): 15 mg/ml y 30 mg/ml en frascos de 1 ml y 2 ml, y en frascos multidosis de 10 ml; genérico; Rx.

También se cuenta con una solución tópica oftálmica; véase Agentes Oftálmicos para uso tópico, en el Apéndice, para obtener mayor información.

L-asparaginasa — véase Asparaginasa

L-tiroxina - véase Levotiroxina sódica

LACTULOSA

Cephulac®

LAXANTE DISACÁRIDO/REDUCTOR DE AMONIO

Consideraciones al recetar

- Laxante disacárido y reductor de los niveles sanguíneos de amonio.
- Efectos adversos: flatulencia, distensión gástrica, espasmos intestinales, etc.; la diarrea y la deshidratación son signos de sobredosis.
- Los gatos rechazan el sabor de la lactulosa, y su administración puede ser difícil.
- Puede alterar los requerimientos de insulina en los diabéticos.

Usos/Indicaciones

El principal uso de la lactulosa en medicina veterinaria es reducir los niveles sanguíneos de amonio en la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática (encefalopatía portosistémica) en los pequeños animales y las aves de jaula. También es usada como laxante en los animales pequeños.

Farmacologia/Acciones

La lactulosa es un disacárido (galactosa/fructosa) que no es hidrolizable por las enzimas intestinales de los mamíferos y, probablemente, tampoco de las aves. Al alcanzar el colon, es metabolizada por las bacterias residentes lo que da lugar a la formación de ácidos de bajo peso molecular (láctico, fórmico, acético) y CO₂. Estos ácidos tienen un efecto dual; aumentan la presión osmótica y conducen agua hacia el intestino, lo que causa un efecto laxante, y también acidifican el contenido colónico. La acidificación hace que el amoníaco (NH₃) migre desde la sangre hacia el colon, donde es atrapado (como ion amonio, NH₄⁺) y eliminado con las heces.

Farmacocinética

En las personas, menos del 3% de una dosis dada por vía oral de lactulosa es absorbida (en el intestino delgado). La droga absorbida no es metabolizada y se excreta sin cambios por la orina en 24 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El jarabe de lactulosa contiene algo de lactosa y galactosa libres y pueden alterar los requerimientos de insulina en los pacientes diabéticos. En los pacientes con desequilibrio hidroelectrolítico previo, la lactulosa puede exacerbar este cuadro, si causa diarrea; usar con cuidado.

Efectos adversos

Los signos de flatulencia, distensión gástrica y espasmos intestinales no son hallazgos inusuales durante el período inicial de tratamiento pero, en la mayoría de los casos, ceden con el tiempo. La diarrea y la deshidratación son signos de sobredosis; la dosis debe ser reducida.

A los gatos, no les gusta el sabor de la lactulosa y su administración puede ser difícil.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si la lactulosa es excretada en la leche, pero no es esperable.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las dosis excesivas pueden causar flatulencia, diarrea, espasmos intestinales y deshidratación. Reponer líquidos y electrólitos, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben lactulosa, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS ORALES. Los antiácidos (no absorbibles) pueden reducir los efectos acidificantes colónicos (eficacia) de la lactulosa.
- OTROS LAXANTES. No usar lactulosa junto con otros laxantes ya que las heces blandas formadas pueden ser falsamente atribuidas a la lactulosa y conducir a un inadecuado tratamiento para la encefalopatía hepática.
- NEOMICINA. En teoría, la administración oral de antibióticos (por ej., neomicina) podría eliminar las bacterias responsables de la metabolización de la lactulosa y reducir así su eficacia. Sin embargo, algunos datos sugieren que puede ocurrir sinergismo cuando la lactulosa es usada con un antibiótico oral (por ej., neomicina) para el tratamiento de la encefalopatía hepática; tal vez se justifica aumentar el control de la eficacia de la lactulosa en los casos en los que se agrega la administración oral de antibióticos al tratamiento.

Posologías

CANINOS:

Para la encefalopatía hepática:

- a) 15-30 ml, oral, 4 veces por día; ajustar la dosis para producir 2-3 deposiciones blandas diarias (Cornelius y Bjorling, 1988).
- b) Dar 5 ml por cada 1,1 kg de peso, dividida en 3 tomas diarias; se puede aumentar, según sea necesario, a los efectos de provocar 2-3 deposiciones blandas por día. Si el paciente tiene una crisis de encefalopatía hepática puede recibir 20-60 ml a través de una sonda gástrica cada 4-6 horas o se pueden hacer enemas intermitentes (diluida en agua) hasta un total de 200-300 ml (300-450 g) (Tams, 2000).
- c) 5-15 ml, oral, 3 veces por día; ajustar la dosis como para inducir la formación de 2-3 deposiciones blandas diarias; reducir la dosis, si se produce diarrea. En ciertos casos, la neomicina con lactulosa puede ser superior a cada una de estas drogas por separado (Hardy, 1985).

d) 1-10 ml, oral, 3 veces por día; ajustar la dosis para producir 3-4 deposiciones blandas diarias; reducir la dosis, si se desarrolla diarrea. También se puede administrar por enema para el tratamiento de una grave encefalopatía hepática (Twedt, 2005a).

Para la constipación:

a) 1 ml cada 4,5 kg, oral, cada 8 horas en un comienzo; luego, ajustar la dosis, según sea necesario (Kirk, 1986).

FELINOS:

Para la encefalopatía hepática:

a) 0,25-1 ml, oral; individualizar la dosis hasta que se produzcan heces semiformadas (Center, Hornbuckle y Scavelli, 1986).

Para la constipación:

- a) 1 ml cada 4,5 kg, oral, cada 8 horas en un comienzo; luego ajustar la dosis, según sea necesario (Kirk, 1986).
- b) 0,5 ml/kg cada 8-12 horas, oral (Sherding, 1989; Washabau y Holt, 2000).

AVES:

Para la encefalopatía hepática; para estimular el apetito y mejorar la flora intestinal:

 a) Cacatúas: 0,03 ml, oral, 2 a 3 veces por día; loro amazónico: 0,1 ml, oral, 2 o 3 veces por día. Reducir la dosis, si se desarrolla diarrea. Puede ser usada durante semanas (Clubb, 1986).

REPTILES:

Como laxante:

a) Iguana verde: 0,3 ml/kg, oral, cada 12 horas (Wilson, 2002a).

Controles

- Eficacia clínica (2-3 defecaciones blandas por día), cuando se usa para la encefalopatía portosistémica.
- Con su uso a largo plazo (meses) o en pacientes con problemas hidroelectrolíticos previos, se debe controlar la concentración sérica de electrólitos.

Información al cliente

- Contactar con el veterinario, si se desarrolla diarrea.
- Cuando se utiliza lactulosa para la encefalopatía hepática, contactar con el veterinario si los signos empeoran o si se producen menos de 2-3 deposiciones blandas por día.

Química/Sinónimos

La lactulosa, un derivado sintético de la lactosa, es un disacárido que contiene una molécula de galactosa y una de fructosa. Se presenta como un polvo blanco muy poco soluble en alcohol y muy soluble en agua. Las soluciones disponibles en el comercio son líquidos viscosos y dulces, con un pH ajustado a 3-7.

La lactulosa puede también ser conocida como lactulosum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

El jarabe de lactulosa debe ser almacenado en envases herméticos, preferiblemente a temperatura ambiente; evitar el congelamiento. Si se expone al calor o la luz, pueden ocurrir el oscurecimiento o la turbidez de la solución pero, aparentemente, esto no afectaría la potencia de la droga.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Lactulosa (solución): 10 g de lactulosa por cada 15 ml (<1,6 g de galactosa, <1,2 g lactosa y ≤1,2 g de otros azúcares) en recipientes

de 30 ml, 237 ml, 240 ml, 473 ml, 480 ml, 946 ml, 960 ml, 1893 ml, 1920 ml y 3785 ml, 1,89 L y 1,9 L; también en UD de 30 ml; Cephulac® (Hoescht-Marion Roussel); Cholac® (Alra); Constulose® y Enulose® (Alpharma); genérico; (Rx).

Lactulosa (cristales para reconstitución): lactulosa (<0,3 g de galactosa y lactosa/10 g) en 10 g y 20 g; Kristalose® (Bertek); (Rx).

LAXANTES SALINOS/ HIPEROSMÓTICOS SALES DE MAGNESIO PRODUCTOS CON PEG (POLIETILENGLICOL) 3350

GoLYTELY®, Sales de Epsom

LAXANTES

Consideraciones al recetar

- Agentes salinos/hiperosmóticos para la constipación, "limpieza" del intestino, y para aumentar la eliminación de toxinas gastrointestinales.
- ▶ Contraindicaciones: las soluciones PEG 3350 están contraindicadas en los pacientes con obstrucción gastrointestinal, retención gástrica, perforación intestinal, colitis tóxica o megacolon. Los catárticos salinos deben ser usados con mucho cuidado en pacientes con insuficiencia renal, desequilibrio hidroelectrolítico preexistente o enfermedades cardíacas.
- ▶ Efectos adversos: espasmos intestinales y náuseas son efectos posibles.
- ▶ Si se usan las sales de magnesio por tiempo prolongado, controlar la hipermagnesemia (debilidad muscular, cambios electrocardiográficos y efectos neurológicos centrales).
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Los laxantes salinos son usados por su acción catártica para aliviar la constipación. También son utilizados para reducir el tiempo de tránsito intestinal, con lo cual se reduce la absorción de toxinas ingresadas por vía oral. Las soluciones electrolíticas balanceadas con el agregado de polietilenglicol 3350 son usadas para evacuar el colon antes del examen o la cirugía intestinal.

Farmacología/Acciones

Aunque no está probado, es común creer que el efecto hiperosmótico del catión magnesio escasamente absorbido causa retención de agua, estimula los receptores de estiramiento y aumenta la peristalsis en el intestino delgado y el colon. Sin embargo, datos recientes sugieren que los iones magnesio pueden disminuir directamente el tiempo de tránsito y aumentar la liberación de la colecistocinina.

El polietilenglicol 3350 es un compuesto no absorbible que actúa como agente osmótico. Por medio del agregado de sulfato de sodio como fuente primaria de sodio, la absorción de este mineral se minimiza. También se agregan otros electrólitos (bicarbonato de potasio

y cloruro) de forma tal que no ocurra un cambio neto, va sea con la absorción o la secreción de electrólitos o agua en el intestino.

Farmacocinética.

Cuando se administran sales de magnesio, se puede absorber hasta un 30% de la dosis de magnesio.

Por lo general, el inicio de acción de los catárticos salinos (caracterizado por la defecación blanda y acuosa) ocurre en 3-12 horas después de la administración en los animales monogástricos y dentro de las 18 horas en los rumiantes.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Está contraindicado el uso prolongado o crónico de los catárticos salinos. Los laxantes que contienen sodio están contraindicados en los pacientes con insuficiencia cardíaca congesetiva o megacolon congénito. Las soluciones con PEG 3350 están contraindicadas en pacientes con obstrucción gastrointestinal, retención gástrica, perforaciones intestinales, colitis tóxica o megacolon. Los catárticos salinos deben ser usados con mucho cuidado en los pacientes con insuficiencia renal, anormalidades preexistentes en el estado hidroelectrolítico o enfermedad cardíaca.

Efectos adversos

Excepto por los posibles espasmos intestinales y las náuseas, los efectos adversos en pacientes sanos sólo suelen ocurrir con el uso prolongado o sobredosis de catárticos salinos. Puede producirse una hipermagnesemia, manifestada por debilidad muscular, cambios electrocardiográficos o efectos neurológicos centrales.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) Otros catárticos salinos o hiperosmolares deberían ser seguros durante el embarazo, si se emplean con poca frecuencia.

Las emulsiones con magnesio administradas por vía oral no afectaron las heces de los infantes lactantes, aunque el contenido de magnesio en la leche estaba ligeramente aumentado en comparación con los pacientes no tratados. En los pacientes veterinarios, su uso durante la lactancia debería ser seguro, si se emplean con poca frecuencia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosis de laxantes que contienen magnesio fueron ya descritos. El tratamiento debe consistir en el control y la corrección de cualquier desequilibrio hídrico que ocurra con la administración parenteral de líquidos.

Si ocurre una hipermagnesemia, se puede usar furosemida para favorecer la excreción renal del exceso de magnesio. Se ha sugerido que el calcio puede ayudar a antagonizar los efectos neurológicos centrales del magnesio.

Interacciones medicamentosas

Todos los laxantes salinos administrados por vía oral pueden alterar la velocidad y la extensión de la absorción de otras drogas administradas por vía oral al disminuir los tiempos de tránsito intestinal. Sin embargo, el alcance de estos efectos no ha sido bien caracterizado para cada droga individual.

■ TETRACICLINAS. Los laxantes con magnesio no deben ser administrados junto con productos de tetraciclina.

Posologías

CANINOS:

Hidróxido de magnesio (leche de magnesia) como catártico:

- a) 5-10 ml (Davis, 1985a).
- b) 1-20 ml, oral (Rossoff, 1974).

Sulfato de magnesio:

- a) 5-25 g, oral (Davis, 1985a).
- b) 2-60 g, oral (Rossoff, 1974).

Soluciones electrolíticas con polietilenglicol:

- a) Para la limpieza del colon previa a la colonoscopia usando Go-Lytely®: mantener al animal en ayunas durante 24-36 horas. En la tarde anterior a la colonoscopia que se ha de realizar en la mañana siguiente (o durante la mañana cuando el procedimiento se realice a la tarde) se administran 60 ml/kg por sonda orogástrica. Repetir el procedimiento en 2 horas. A cada dosis, le sigue 1 enema con agua tibia, y se hace una tercera enema antes de la anestesia (Leib, 2003; Leib, 2006).
- b) Para la limpieza del colon previa a la colonoscopia, usando Go-Lytely®, 12-18 horas antes del procedimiento, dando 25 ml/kg por sonda orogástrica, 3 a 5 veces, a intervalos de 1 hora. Poco después de la última dosis de Go-Lytely hacer 1 enema y repetirla 1 a 2 horas antes del procedimiento endoscópico (Richter, 2003).
- c) Para la limpieza del colon previa a la colonoscopia usando Go-Lytely®: ayuno sólido durante 18-24 horas. Administrar 2 dosis de 20 ml/kg de Go-Lytely con un intervalo de 4-6 horas durante la tarde anterior a la endoscopia que se ha de realizar durante la mañana. En la mañana del procedimiento, se realiza 1 enema con agua tibia (Jergens, 2003).
- d) Para la limpieza mecánica del intestino previa a la cirugía colónica (y antibióticos): Go-Lytely® (o un catártico osmótico similar): 50-75 ml/kg por sonda gástrica o nasoesofágica la tarde anterior a la cirugía (Trepanier, 2003).

FELINOS:

Hidróxido de magnesio (leche de magnesia) como catártico:

- a) 2-6 ml (Davis, 1985a).
- b) 1-5 ml, oral (Rossoff, 1974).

Sulfato de magnesio:

a) 2-5 g, oral (Davis, 1985a; Rossoff, 1974).

Solución electrolítica con polietilenglicol:

a) Para la limpieza del colon previa a la colonoscopia usando Go-Lytely®: mantener al animal en ayuno sólido durante 24-36 horas. En la tarde anterior a la colonoscopia que se realizará a la mañana (o durante la mañana cuando la colonoscopía se haga a la tarde), dar 60 ml/kg por sonda nasogástrica. Repetir en 2 horas. Después de cada dosis, hacer 1 enema con agua tibia y efectuar una tercera enema antes de la anestesia. Metoclopramida 0,2 mg/kg, SC, 15-20 minutos antes de la primera administración de Go-Lytely®, para reducir el desarrollo de vómitos (Leib, 2003; Leib, 2006).

BOVINOS:

Sulfato de magnesio (como catártico):

- a) 0,5-1 kg/500 kg, oral (Whitlock, 1986b).
- b) 1-2 g/kg, oral (Howard, 1986).

Óxido de magnesio:

a) 0,5-1 kg/500 kg, oral (Whitlock, 1986b).

E EQUINOS:

Sulfato de magnesio (sales de Epsom):

- a) 0,2 g/kg diluido en 4 L de agua tibia, administrado por sonda nasogástrica. Darlo sólo en pacientes bien hidratados (lo ideal es hacerlo junto con fluidoterapia IV). No tratar durante más de 3 días o puede haber un mayor riesgo de enteritis o toxicidad por magnesio (Clark y Becht, 1987).
- b) Como laxante: 1 g/kg, oral, cada 1-2 días; en los animales con cólico, demorar la administración hasta lograr la rehidratación (Moore, 1999).
- c) Para reducir la absorción de tóxicos y el tiempo de tránsito gastrointestinal: 500 g (como una solución al 20%) oral. Si se ha utilizado vaselina líquida en un comienzo, dar un catártico salino 30-45 minutos después de aquella (Oehme, 1987).
- d) Para las impactaciones cecales: 1 g/kg disuelto en agua y administrado por sonda nasogástrica. Darlo con solución electrolítica balanceada por vía IV para estimular la secreción hacia la ingesta deshidratada (White, 2005a).

CERDOS:

Sulfato de magnesio (como catártico):

a) 1-2 g/kg, oral (Howard, 1986).

AVES:

Sulfato de magnesio:

 a) Para actuar como catártico y reducir la absorción de plomo: 0,5-1, g/kg, oral, como solución al 5% en agua de bebida (McDonald, 1986).

Controles

- Estado hidroelectrolítico en pacientes susceptibles con el uso de altas dosis o por tiempo prolongado.
- Eficacia clínica.

Información al cliente

- No dar dosis mayores a las recomendadas (ni por períodos más prolongados) que las indicadas por el veterinario.
- Contactar con el veterinario, si el paciente comienza con vómitos.

Química/Sinónimos

El catión magnesio contenido en soluciones con citrato de magnesio, hidróxido de magnesio o sulfato de magnesio actúa como un laxante salino. Las soluciones de citrato contienen 4,71 mEq de magnesio por cada 5 ml. Las de hidróxido contienen 34,3 mEq de magnesio por gramo y la leche de magnesia contiene 13,66 mEq por cada 5 ml. Un gramo de sulfato de magnesio (sales de Epsom) contiene, aproximadamente, 8,1 mEq de magnesio.

El polietilenglicol 3350 es un compuesto no absorbible que actúa como agente osmótico.

Almacenamiento/Estabilidad

Las soluciones de citrato de magnesio deben ser almacenadas a 2-30 °C. Guardar la leche de magnesia a temperaturas inferiores a 35 °C pero no congelarla. El PEG 3350 reconstituido (a partir del polvo de diversas fuentes) en solución debe ser refrigerado y usado en 24 horas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

Los catárticos salinos, en apariencia, no están aprobados formalmente para su uso en animales domésticos. Son productos de venta libre (OTC). Los productos con PEG 3350 sólo están disponibles con receta, y están aprobados para uso humano.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: No se encontró ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Laxantes salinos (no es un listado inclusivo):

Hidróxido de magnesio en suspensión (leche de magnesia): equivalente a 30 ml de leche de magnesia en 100 ml, 400 ml y UD con 10 ml; hidróxido de magnesio 160 mg/ml y 80 mg/ml en 180 ml, 240 ml, 360 ml, 400 ml, 480 ml, 780 ml y UD 30 ml; Milk of Magnesia Concentrated® (Roxane); Phillips'® Milk of Magnesia y Phillips'® Milk of Magnesia Concentrated (Bayer); genérico; (productos de venta libre).

Sulfato de magnesio (sales de Epsom) gránulos: en 120 g, 450 g y 1,8 kg; genérico; (producto de venta libre).

Laxantes hiperosmóticos (no es un listado inclusivo):

Solución electrolítica con polietilenglicol:

OCL® Solution (Abbott); (Rx); solución oral en 1500 ml: 146 mg de cloruro de sodio, 168 mg de bicarbonato de sodio, 1,29 g de sulfato de sodio decahidrato, 75 mg de cloruro de potasio, 6 g de PEG 3350 y 30 mg de polisorbato -80/100 ml.

CoLyte® (Schwartz Pharma); (Rx); envases de 3,8 L de polvo para solución oral: 227,1 g de PEG 3350, 5,53 g de cloruro de sodio, 6,36 g de bicarbonato de sodio, 21,5 g de sulfato de sodio, 2,82 g de cloruro de potasio; envases para 4 L de solución: 240 g de PEG 3350, 22,72 g de sulfato de sodio, 6,72 g de bicarbonato de sodio, 5,84 g de cloruro de sodio y 2,98 de cloruro de potasio.

GoLYTELY® (Braintree Labs); (Rx); polvo para solución oral en potes: 5,86 g de cloruro de sodio, 6,74 g de bicarbonato de sodio, 22,74 g de sulfato de sodio, 2,97 g de cloruro de potasio, 236 g de PEG 3350; paquetes de 227,1 g de PEG 3350, 21,5 g de sulfato de sodio, 6,36 de bicarbonato de sodio, 5,53 g de cloruro de sodio y 2,82 g de cloruro de potasio.

NuLytely® (Braintree Labs); TriLyte® (Schwarz Pharma); (Rx); polvo para reconstitución en potes de 4 L: 420 g de PEG 3350, 5,72 g bicarbonato de sodio, 11,2 g de cloruro de sodio y 1,48 g de cloruro de potasio.

MoviPrep® (Salix); (Rx); polvo para reconstitución en bolsas: 100 g de PEG 3350, 7,5 g sulfato de sodio, 2,69 g de cloruro de sodio y 1,015 g de cloruro de potasio.

LEFLUNOMIDA

Arava

INMUNOMODULADOR

Consideraciones al recetar

- Droga inmunomoduladora que puede ser útil para el tratamiento de varias enfermedades inmunomediadas en los perros, tales como la anemia hemolítica inmunomediada, histiocitosis reactiva cutánea y sistémica, meningoencefalitis granulomatosa, etc.; se puede emplear como parte de un protocolo ante el rechazo de un transplante en dicha especie. Ha sido usada, junto con metotrexato, para el tratamiento de la artritis reumatoidea en
- Parece ser bien tolerada en los perros, pero el número de animales tratados es bajo.
- ▶ Teratogénica (categoría X).
- ▶ Los metabolitos activos pueden persistir en el cuerpo durante años.
- ▶ El tratamiento puede ser muy costoso.

Usos/Indicaciones

La leflunomida es una droga inmunomoduladora que puede ser útil en los perros para el tratamiento de varias condiciones inmunomediadas, tales como, la anemia hemolítica inmunomediada, histiocitosis reactiva cutánea y sistémica, meningoencefalitis granulomatosa, etc.; puede ser empleada como parte de los protocolos contra el rechazo de transplantes en esta especie.

Ha sido utilizada junto con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea en gatos.

Farmacología/Acciones

La leflunomida inhibe la proliferación autoinmune de células T y la producción de anticuerpos por parte de las células B. Actúa casi exclusivamente a través de su metabolito activo A77 1726 (M1). Éste produce una inhibición reversible de la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa impidiendo, de esta manera, la formación del monofosfato ribonucleótido uridina. Esto causa la disminución de la síntesis de ADN y ARN, inhibición de la proliferación celular y el paro de las células en el ciclo G1.

Farmacocinética

No se encontró información sobre la farmacocinética de la leflunomida en perros y gatos. En las personas, es rápidamente convertida a A77 1726 (metabolito activo; M1) en la mucosa gastrointestinal y en el hígado. Los niveles máximos de M1 se producen 6-12 horas después de la administración oral. La presencia de alimento en el intestino no parece afectar la biodisponibilidad oral. El M1 tiene un alto porcentaje de unión a la albúmina (>99%). El M1 es degradado en el hígado a compuestos glucurónidos y a un ácido oxalínico, los cuales son excretados por la orina y bilis. La vida media es de unos 15 días, pero la droga (el M1) puede ser detectada en los pacientes hasta 2 años después de haberse suspendido el tratamiento.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La leflunomida está contraindicada durante la preñez y en los pacientes que muestran hipersensibilidad a la droga. Debe ser usada con mucho cuidado en los pacientes con inmunodefi-

Efectos adversos

Esta droga parece ser bien tolerada por los perros. Los efectos adversos informados incluyen vómitos, linfopenia y anemia.

En las personas, los efectos gastrointestinales (diarrea, náuseas), alopecia y erupción cutánea son los efectos adversos observados con mayor frecuencia. Los efectos adversos graves comunicados incluyen toxicidad hematológica, efectos dermatológicos (necrólisis epidérmica tóxica, enfermedad de Stevens-Johnson, etc.) y hepatotoxicidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

La leflunomida no debe ser usada durante la preñez. En animales de laboratorio, se han detallado varios efectos teratogénicos a las dosis usadas en la práctica clínica. En las personas, la FDA clasificó esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo de empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.)

Se desconoce si la leflunomida es excretada en la leche; se sugiere usar un sustituto lácteo cuando la madre está recibiendo esta droga.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los estudios por toxicidad aguda en ratones y ratas han demostrado que la dosis tóxica mínima es de 200 mg/kg y 100 mg/kg, respectivamente. La colestiramina o el carbón activado son los recomendados para acelerar la eliminación. Contactar al Centro de Control de Intoxicación Animal para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben leflunomida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CARBÓN ACTIVADO. Puede aumentar la eliminación y disminuir la concentración de M1; puede emplearse cuando se desea una eliminación más rápida.
- COLESTIRAMINA. Puede aumentar la eliminación y disminuir la concentración de M1; puede usarse cuando se desea una eliminación más rápida.
- OTROS AGENTES HEPATOTÓXICOS. Aumentan el riesgo de toxicidad.
- METOTREXATO. Aumenta los efectos adversos y, posiblemente, la actividad de la ALT.
- FENITOÍNA. La leflunomida puede aumentar los niveles de la fenitoína.
- RIFAMPINA. Puede aumentar los niveles máximos de M1.
- VACUNAS AVIRUS VIVO. Las vacunas a virus vivo deben ser usadas con cautela (si se emplean) durante el tratamiento con leflu-
- WARFARINA. La leflunomida puede aumentar el valor de INR.

Posologías

CANINOS:

a) Como inmunosupresor, formando parte de un protocolo (junto con ciclosporina) posterior a un transplante de órganos: leflunomida 4-6 mg/kg, oral, cada 24 horas y luego para mantener los niveles plasmáticos mínimos de 20 µg/ml (Sykes, 2007).

- b) Como inmunosupresor adyuvante en la anemia hemolítica inmunomediada: 4 mg/kg, oral, cada 24 horas (Chabanne, 2006).
- c) Para el tratamiento de la histiocitosis reactiva cutánea y sistémica: 2-4 mg/kg, oral, 1 vez por día, para alcanzar niveles plasmáticos mínimos de 20 µg/ml (Foil, 2003a).

FELINOS:

a) Para la artritis reumatoidea: comenzar con leflunomida a 10 mg totales, oral, 1 vez por día y metotrexato a 2,5 mg totales, oral, 3 tomas a razón de 1 día por semana. Cuando se presenta una mejoría significativa, reducir la dosis de leflunomida a 10 mg, oral, 2 veces por semana y la de metotrexato a 2,5 mg, oral, 1 vez por semana (Bennett, 2005).

Controles

- Efectos adversos (hemograma completo, enzimas hepáticas).
- Niveles mínimos (20 µg/ml es el objetivo).

Información al cliente

- Es una droga relativamente experimental cuando se usa en pacientes veterinarios; contactar al profesional, si se observan efectos inusuales.
- El tratamiento puede ser costoso.

Química/Sinónimos

La leflunomida tiene un peso molecular de 270,207 g/mol y un punto de fusión a 165-166 °C. Es poco soluble en agua (21 mg/L).

Esta droga también puede ser conocida como HWA 486, RS 34821 o SU 101; una marca comercial común es *Arava*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas con leflunomida deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegidas de la acción de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Leflunomida (tabletas): 10 mg y 20 mg; Arava® (Hoechst Marion Roussel); genérico; (Rx).

LEUCOVORINA CÁLCICA

Ácido folínico, Factor citrovorum

DERIVADO DEL ÁCIDO FÓLICO PARA USO ORAL O INYECTABLE

Consideraciones al recetar

- Usada, principalmente, en medicina veterinaria para ayudar a revertir la neurotoxicidad o la toxicidad hematológica asociada con los inhibidores de la dihidrofolato reductasa (por ej., pirimetamina, trimetoprima u ormetoprima).
- La leucovorina no requiere conversión por la dihidrofolato reductasa para ser activa.

Usos/Indicaciones

La leucovorina cálcica es la sal de calcio del ácido folínico y es usada como antídoto para la toxicidad por los antagonistas del

ácido fólico (por ej., metotrexato, pirimetamina, trimetoprima, ormetoprima). Es usada de rutina en medicina humana como agente de rescate para la quimioterapia en altas dosis con metotrexato, pero rara vez se utiliza en medicina veterinaria. Es más común el empleo en perros, gatos o caballos para ayudar a revertir o impedir la toxicidad hematológica asociada con la pirimetamina, trimetoprima u ormetoprima.

Farmacología/Acciones

Los folatos reducidos actúan como coenzimas en la síntesis de purinas y nucleótidos pirimidinas necesarios para la síntesis del ADN. Los folatos son también requeridos para el mantenimiento de la eritropoyesis normal.

La leucovorina es una forma reducida de ácido fólico que no requiere la conversión por la dihidrofolato reductasa, como lo requiere el ácido fólico para ser biológicamente activo. Es aún vuelta a convertir a otras formas activas reducidas, de las cuales el 5-metiltetrahidrofolato es predominantemente responsable para su actividad. Aunque la leucovorina es una mezcla de diastereoisómeros, sólo el isómero L(-) (factor citrovorum) es biológicamente activo.

La leucovorina inhibe la timidilato sintasa por medio de la estabilización de la unión del ácido fluorodesoxiuridílico a la enzima. Esto puede potenciar la actividad, pero también la toxicidad del fluorouracilo (5-FU).

Farmacocinética

Hay poca información sobre la farmacocinética de la leucovorina en los animales. En los perros, la vida media de eliminación del isómero L (activo) de la leucovorina es de unos 50 minutos. Es metabolizado en gran extensión y luego excretado en la orina. La forma D (no es biológicamente activa) tiene una vida media de eliminación de unas 2,5 horas. El volumen de distribución aparente para ambas formas es de 0,6 L/kg, aproximadamente.

En las personas, la biodisponibilidad oral de la leucovorina se ve reducida a medida que la dosis es aumentada por encima de 25 mg. Una dosis de 25 mg en adultos tiene una biodisponibilidad del 97%, mientras que 50 mg y 100 mg tienen una biodisponibilidad del 75% y el 37%, respectivamente. La biodisponibilidad IM es similar a la IV. La dosis oral de 25 mg logra los niveles máximos de leucovorina en 1 hora, aproximadamente, y el máximo del folato reducido activo se produce entre 1,7 y 2,4 horas después de la administración. Posterior a la administración intravenosa, los niveles máximos de folato reducido se producen en unos 10 minutos. Alrededor del 50% del almacenamiento corporal se encuentra en el hígado. La eliminación se produce por la orina, principalmente como 10-formiltetrahidrofolato o 5,10-metiltetrahidrofolato. La vida media de eliminación es, aproximadamente, 5-6 horas para el folato reducido total.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La leucovorina está contraindicada sólo cuando hay intolerancia documentada hacia la droga. En las personas, los niveles de cobalamina ($\rm B_{12}$) pueden estar reducidos con las anemias megaloblásticas, y el tratamiento con ácido folínico puede enmascarar los signos asociadas con ésta.

Usar con mucho cuidado en los pacientes que reciban fluorouracilo sistémico (véase Interacciones medicamentosas).

Debido a su contenido en calcio, las grandes dosis intravenosas deben ser administradas en forma lenta y no en bolo.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los estudios en reproducción con esta droga no han sido realizados, y es incierto si ingresa en la leche; sin embargo, es pro-

bable que su administración durante la preñez o la lactancia sea segura.

Efectos adversos

No se han observado efectos adversos cuando la leucovorina se usó en los animales. En las personas, los efectos gastrointestinales pueden ser vistos cuando la droga se administra por vía oral y, en muy pocas ocasiones, se pueden observar convulsiones o reacciones de hipersensibilidad.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Excepto en situaciones en las que las interacciones medicamentosas son posibles, es poco probable que una sobredosis inadvertida sea de interés.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben leucovorina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BARBITÚRICOS, PRIMIDONA Y FENITOÍNA. Grandes dosis de leucovorina pueden reducir la eficacia anticonvulsivante de estos agentes.
- FLUOROURACILO. La leucovorina puede aumentar tanto la eficacia antineoplásica como la toxicidad del 5-FU.
- TRIMETOPRIMA, ORMETOPRIMA Y PIRIMETAMINA. Son drogas que inhiben la dihidrofolato reductasa. La leucovorina puede reducir la eficacia; sin embargo, los protozoarios no la pueden utilizar.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones de interés.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

- a) Para la deficiencia de folato asociada con el uso de la pirimetamina: 5-15 mg totales, oral o parenteral, 1 vez por día (Greene, Hartmann y col., 2006).
- Gatos: para la mielosupresión asociada con la pirimetamina o trimetoprima/sulfa: 5 mg (no se especifica la vía) 1 vez al día (Lindsay, 2004).
- c) Gatos: para prevenir la mielotoxicidad asociada con la pirimetamina: 1 mg/kg (no se especifica la vía) 1 vez al día (Inzana, 2002).
- d) Para la sobredosis con metotrexato: es más efectiva si se administra dentro de las 48 horas de producida la sobredosificación. La dosis de leucovorina depende de la concentración sérica de metotrexato. Los perros con un nivel sérico de metotrexato superior a 10⁻⁷ M a las 48 horas tienen reacciones tóxicas. La dosis de leucovorina varía entre 25-200 mg/m² por vía parenteral cada 6 horas hasta que los niveles de metrotexato sean inferiores a 1 X 10⁻⁸M. En un estudio, los perros toleraron dosis de metotrexato de hasta 3 g/m² cuando se administró leucovorina a 15 mg/m² IV cada 3 horas, hasta 8 dosis, siguiendo luego con otras 8 dosis cada 6 horas por vía IM. Se pueden tolerar dosis más altas de metotrexato, si se dan dosis más altas de leucovorina (O'Keefe y Harris, 1990).

EQUINOS:

 a) Para la anemia macrocítica y la neutropenia asociadas con pirimetamina y/o trimetoprima (en especial en las yeguas preñadas): 0,1-0,3 mg/kg, oral, 1 vez por día. Un abordaje más práctico sería asegurarse de que el caballo reciba heno verde o pastura (el forraje verde es rico en tetrahidrofolato) (Divers, 2002).

Controles

- Hemograma completo.
- Niveles de metotrexato sérico (contactar con el hospital local de medicina humana), si se usa para la sobredosis de este agente.

Información al cliente

- Si se está usando para la toxicidad con metotrexato, este medicamento sólo debe ser administrado en pacientes internados.
- La leucovorina puede ser administrada con alimento o sin él.
- Se recalca seguir el esquema de administración para realizar el tratamiento en forma adecuada o prevenir la toxicidad hematológica.

Química/Sinónimos

La leucovorina cálcica se presenta como un polvo amarillo o blancoamarillento. Es muy soluble en agua y casi insoluble en alcohol. Es una mezcla de diastereoisómeros del ácido 5-formiltetrahidrofólico.

La leucovorina cálcica también puede ser conocida como: ácido folínico, factor citrovorum, 5-formiltetrahidrofolato, citrovorin, folidan, folínico, FTHF, NSC-3590, folinato cálcico, calcifolin, calfonat o sal cálcica del ácido folínico; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de leucovorina cálcica deben ser guardadas por debajo de los 40 °C (preferiblemente, entre 15 y 30 °C) en envases bien cerrados y protegidos de la acción de la luz. La solución inyectable debe ser almacenada en la heladera, entre 2 y 8 °C; debe estar protegida de la luz.

La leucovorina en polvo para reconstitución e inyección debe ser mantenida por debajo de los 40 °C (preferiblemente, entre 15-30 °C) y protegida de la luz.

El polvo para inyección se reconstituye agregando 5 o 10 ml de agua bacteriostática o agua estéril para inyección. Como el agua bacteriostática contiene alcohol benzílico no se recomienda en neonatos y animales muy pequeños. Cuando se reconstituye con agua estéril para inyección, la solución resultante debe ser administrada de inmediato; las soluciones hechas con agua bacteriostática para inyección son estables hasta 7 días.

Las soluciones intravenosas que contienen leucovorina cálcica en solución lactada de Ringer, solución de Ringer o en cloruro de sodio al 0,9% son estables durante 24 horas a temperatura ambiente. La leucovorina cálcica no es compatible con las soluciones que contienen fluorouracilo.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nota: las cantidades expuestas a continuación son de leucovorina base.

Leucovorina cálcica (tabletas): 5 mg, 15 mg y 25 mg; genérico; (Rx).

Leucovorina cálcica (inyectable): 3 mg/ml en ampollas de 1 ml, y en frascos monodosis de 5 mg/0,5 ml; genérico; (Rx).

Leucovorina cálcica (polvo para inyección): frascos de 50 mg, 100 mg y 350 mg; genérico; (Rx).

LEUPROLIDA

Lupron®

AGONISTA HORMONAL

Consideraciones al recetar

- Para el tratamiento médico de la endocrinopatía adrenal en hurones y la ovipostura inapropiada en aves cautivas.
- La forma de depósito no debe ser confundida con la formulación inyectable I vez al día; las dosis más bajas son para la formulación de depósito (suspensión IM).
- ▶ Es teratogénica; está contraindicada en la preñez.
- Muy costosa (en especial para hurones); puede ser obtenida en alícuotas más pequeñas en farmacias magistrales.
- ▶ Interacciones de laboratorio.

Usos/Indicaciones

Los usos principales en la actualidad son para el tratamiento médico de la endocrinopatía adrenal en hurones y la ovipostura inapropiada en aves (cacatúas) cautivas. En los hurones, puede ser más efectiva para el tratamiento de los signos clínicos asociados con la hiperplasia o los adenomas adrenales que para los adenocarcinomas.

Farmacología/Acciones

La leuprolida es un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante. Por medio de una retroalimentación negativa, la leuprolida inhibe la liberación de la hormona luteinizante y foliculoestimulante desde la pituitaria. Disminuyen los niveles séricos de estrógenos y andrógenos.

Farmacocinética

No se encontraron datos en veterinaria. Las formas de depósito parecen tener efectos sostenidos en aves y hurones.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Contraindicada en la preñez.

Efectos adversos

En los hurones, los efectos adversos documentados incluyen dolor/irritación en el sitio de inyección, disnea y letargo. Se ha registrado el desarrollo de taquifilaxis (se requieren dosis más altas con el tiempo para obtener el mismo efecto) cuando se utilizo esta droga en dicha especie.

Hay poca información respecto del perfil de efectos adversos de la leuprolida en aves. En este punto, parece segura a las dosis recomendadas.

Seguridad en reproducción y lactancia

La leuprolida está contraindicada en la preñez. Pueden producirse importantes anormalidades fetales. En las personas, la FDA clasificó esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo de empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.) Se desconoce si esta droga es excretada en la leche; usar con cautela.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a su costo y a la forma de dosificación, es poco probable la sobredosis aguda. Estudios en animales de laboratorio a las dosis de hasta 5 g/kg IM no mostraron efectos indeseados.

Interacciones medicamentosas

No se documentaron interacciones medicamentosas adversas con la leuprolida.

Consideraciones de laboratorio

Las pruebas diagnósticas que miden las funciones gonadotrópica pituitárica y gonadal pueden resultar engañosas durante el tratamiento y hasta varios meses después de haberlo suspendido.

Posologías

HURONES:

Para el tratamiento de la endocrinopatía adrenal:

- a) Usando la formulación de depósito: 100 μg, IM, 1 vez por mes (Wagner, Bailey y col., 2001).
- b) Usando la formulación de depósito de 4 meses: 2 mg, IM, para un hurón de 1,350 kg; el efecto puede perdurar 5-6 meses. No es tan efectivo con el carcinoma (Weiss, 2002a).
- c) Usando la formulación de depósito de 30 días: si el hurón pesa menos de 1 kg: 100 µg, IM, cada 30 días; si pesa más de 1 kg: 200 µg, IM, cada 30 días. Por lo general, la droga es diluida desde su concentración original para anular el problema de la necrosis muscular que ha sido comunicado. La forma diluida parece permanecer activa después del almacenamiento en el congelador durante 1 año (Murray, 2002) (Nota: el fabricante menciona que la forma de depósito no debe ser congelada, y no se conocen estudios que apoyen la estabilidad de la actividad de depósito cuando es congelada y descongelada -Plumb).
- d) Usando la formulación de depósito de 1 mes: 100-250 μg/kg, IM, cada 4 semanas hasta que los signos se resuelvan; luego, mantener cada 4-8 semanas según sea necesario, de por vida. Los hurones más grandes pueden requerir la dosis más alta del rango (Johnson, 2006b).

AVES:

Para inhibir la ovipostura en las aves en cautiverio:

- a) Para la ovipostura inapropiada (reducir o prevenir la ovulación) en cacatúas, usando Lupron Depot: 0,375 mg por cacatúa, IM, 1 vez por mes (Tully, 2000).
- b) 100 μg/kg/día. Multiplicar la dosis por el número de días para efecto y dar 1 vez por mes. Ejemplo: 100 μg/kg por 28 días = 2800 μg/kg por cada dosis mensual (Olsen y Orosz, 2000).

Controles

■ Efectos clínicos (aves: disminución de la ovipostura; hurones: reducciones de la tumefacción vulvar, el prurito, la conducta sexual no deseable y la agresión, y aumento del recrecimiento del pelo).

Información al cliente

- Relativamente experimental en aves y hurones. Se desconoce la seguridad a largo plazo.
- Puede ser un tratamiento muy costoso.

Ouimica/Sinónimos

El acetato de leuprolida es un análogo sintético nonapéptido de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropina, gonadorelina, hormona liberadora de la hormona luteinizante) que se presenta como un polvo blanco-blanquecino. Más de 250 mg son solubles en 1 ml de agua.

La leuprolida también puede ser conocida como: leuproprelin, leuprorelinum, abbott-43818, acetato de leuprolida, TAP-144, Carcinil®, Daronda®, Eligard®, Elityran®, Enanton®, Enantone®, Enantone-Gyn®, Ginecrin®, Lectrum®, Leuplin®, Lucrin®, Lupride®, Lupron®, Procren®, Procrin®, Prostap®, Reliser®, Trenantone®, Uno-Enantone® y Viadur®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto invectable debe ser almacenado a menos de 25 °C; no congelar y proteger de la luz. La formulación de depósito puede ser almacenada a temperatura ambiente. Una vez reconstituida la suspensión, es estable durante 24 horas, pero como no contiene conservadores se recomienda su uso inmediato.

El fabricante menciona que la formulación de depósito no debe ser congelada, y no se conocen estudios que apoyen la estabilidad de la actividad de depósito cuando el producto es congelado y descongelado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Leuprolida, acetato de (inyectable): 5 mg/ml en frascos multidosis de 2,8 ml; Lupron® y Lupron® for Pediatric Use (TAP Pharm); genérico; (Rx).

Leuprolida, acetato de (inyectable): 22,5 mg en kits monouso con sistema de mezcla de 2 jeringas y aguja; 30 mg y 45 mg en kits monouso con sistema de mezcla de 2 jeringas y 1 jeringa con Atrigel; Eligard® (Sanofi-Synthelabo); (Rx).

Leuprolida (polvo liofilizado para inyección): 7,5 mg en kits monouso con sistema de mezcla de 2 jeringas (con aguja); Eligard® (Sanofi-Synthelabo); (Rx).

Leuprolida, acetato de (microesferas para inyección, liofilizado y libre de conservantes, con manitol): kits monodosis y jeringas de doble cámara precargadas con 3,75 mg, 7,5 mg, 11,25 mg, 15 mg; Lupron® Depot y Lupron® Depot-Ped (TAP Pharm); (Rx).

Leuprolida, acetato de (microsferas para inyección, liofilizado y libre de conservantes con manitol): 11,25 mg y 22,5 mg (3 meses), 30 mg (4 meses) en jeringas con doble cámara precargadas; Lupron® Depot-3 o -4 month (TAP Pharm); (Rx).

Leuprolida, acetato de (implantes): 72 mg en un kit monodosis; Viadur® (ALZA Corporation); (Rx).

LEVAMISOL

Levasole®, Tramisol®

ANTIPARASITARIO, INMUNOESTIMULANTE

Consideraciones al recetar

- Antiparasitario contra nematodos que también puede ser útil como inmunoestimulante.
- De Contraindicaciones: en animales productores de leche (no aprobado).
- Mucho cuidado en: pacientes muy debilitados o con deterioro renal o hepático significativo; en los bovinos estresados debido a vacunación, descorne o castración.
- No suele ser usado en caballos; en la actualidad, es utilizado con poca frecuencia en los pequeños animales como antiparasitario.
- Numerosos efectos adversos.

Usos/Indicaciones

Dependiendo del producto autorizado, el levamisol está indicado para el tratamiento de muchos nematodos en bovinos, ovinos, caprinos, porcinos y pollos. En los ovinos y bovinos, el levamisol tiene una actividad relativamente buena contra los nematodos abomasales, los nematodos del intestino delgado (no particularmente buena contra Strongyloides spp), nematodos del intestino grueso (no para Trichuris spp) y para gusanos pulmonares. Las formas adultas de las especies usualmente cubiertas por el levamisol incluyen: Haemonchus spp, Trichostrongylus spp, Osteragia spp, Cooperia spp, Nematodirus spp, Bunostomum spp, Oesophagostomum spp, Chabertia spp, y Dictyocaulus vivapurus. El levamisol es menos efectivo contra las formas inmaduras de estos parásitos y, por lo general, es inefectivo en bovinos (pero no en ovinos) contra las formas larvarias con detención del desarrollo. La resistencia de los parásitos al levamisol es una preocupación creciente.

En los cerdos, el levamisol está indicado para el tratamiento de Ascaris suum, Oesophagostomum spp, Strongyloides, Stephanurus y Metastrongylus.

El levamisol ha sido utilizado en perros como un microfilaricida para el tratamiento de Dirofilaria immitis, pero en la actualidad se emplea rara vez. Se ha acumulado cierto interés en su actividad inmunoestimulante para el tratamiento advuvante de varias neoplasias.

Debido a su estrecho margen de seguridad y a su limitada eficacia contra muchos parásitos del equino, el levamisol no suele ser utilizado en esta especie como antiparasitario. Sin embargo, se ha probado como inmunoestimulador.

Farmacología/Acciones

El levamisol estimula los ganglios parasimpáticos y simpáticos en los gusanos susceptibles. En niveles más altos, el levamisol interfiere con el metabolismo de los carbohidratos de los nematodos por medio del bloqueo de la reducción del fumarato y la oxidación del succinato. El efecto neto es la parálisis del gusano, el cual luego es expulsado vivo. Los efectos del levamisol se consideran del tipo nicotínico.

El mecanismo de acción del levamisol para sus efectos inmunoestimulantes no está bien comprendido. Se cree que restablece la función inmune mediada por células en los linfocitos T periféricos y estimula la fagocitosis por parte de los monocitos. Sus efectos inmunoestimulantes parecen ser más pronunciados en los animales inmunodeficientes.

Farmacocinética

El levamisol es absorbido desde el intestino después de la administración oral y a través de la piel después de la aplicación dérmica, aunque la biodisponibilidad es variable. Se distribuye en todo el cuerpo. Es metabolizado primariamente con sólo el 6% excretado sin cambios en la orina. Las vidas medias de eliminación plasmática han sido determinadas en varias especies: bovinos, 4-6 horas; perros, 1,8-4 horas; y cerdos, 3,5-6,8 horas. Los metabolitos son excretados tanto por la orina (en su mayor parte) como por las heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El levamisol está contraindicado en animales lactantes (no aprobado). Debe ser usado con cautela (si es que se lo debe usar) en animales muy débiles o con deterioro renal o hepático significativo.

Usar con cuidado o, preferiblemente, demorar su uso en los bovinos estresados debido a vacunación, descorne o castración.

El levamisol no está indicado como adulticida para dirofilarias cardíacas.

Evitar, si es posible, la administración de levamisol por vía intramuscular en las aves.

Efectos adversos

Los efectos adversos en los bovinos pueden incluir hocico con espuma o hipersalivación, excitación o temblores, lamido del labio y sacudidas cefálicas. Por lo general, estos efectos se observan con dosis más altas que las recomendadas, o si el levamisol es usado en forma concomitante con organofosforados. En general, los signos ceden en unas 2 horas. Cuando es inyectado en los bovinos, puede presentarse tumefacción en el sitio de inyección. Esto suele ceder en 7-14 días, pero puede ser objetable en animales que están destinados a faena.

En los ovinos, el levamisol puede causar una excitabilidad transitoria en algunos animales después de la administración. En las cabras, puede causar depresión, hiperestesia y salivación. La inyección SC de levamisol en cabras parece causar una sensación de picadura.

En los cerdos, el levamisol puede causar salivación o presencia de espuma en el hocico. Los cerdos infectados con gusanos pulmonares pueden manifestar tos o vómitos.

Los efectos adversos que pueden observarse en los perros incluyen alteraciones gastrointestinales (por lo general, vómitos, diarrea), neurotoxicidad (jadeo, sacudidas, agitación u otros cambios de conducta) anemia inmunomediada, agranulocitosis, disnea, edema pulmonar, erupciones cutáneas inmunomediadas (eritroedema, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica) y letargo.

Los efectos adversos observados en los gatos incluyen hipersalivación, excitación, midriasis y vómitos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Hay poca información disponible respecto de la seguridad de esta droga en animales gestantes. Aunque se considera que el levamisol es relativamente seguro para su uso en grandes animales preñados, usarlo sólo si los beneficios superan los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en perso-

nas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga es clasificada dentro del grupo C (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos, y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento sobrepasan con claridad los riesgos.)

El levamisol es excretado en la leche de la vaca. Usar con cuidado en madres en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad

Los signos de toxicidad del levamisol a menudo simulan aquellos correspondientes a la intoxicación con organofosforados. Los signos pueden incluir hipersalivación, hiperestesia e irritabilidad, convulsiones clónicas, depresión del SNC, disnea, defecación, micción y colapso. Estos efectos son mejor tratados con medidas de sostén, ya que los animales suelen recuperarse en un lapso de horas posteriores a la administración. La sobredosis aguda con levamisol puede provocar la muerte debido a insuficiencia respiratoria. Si ocurre esto último, se deberá instituir ventilación mecánica con oxígeno hasta la recuperación. También se pueden evidenciar arritmias cardíacas. Si la ingestión fue oral, puede estar indicado efectuar un vaciamiento intestinal y/o administrar carbón junto con catárticos.

El levamisol es más peligroso cuando se administra por vía parenteral que cuando se da por vía oral o tópica. La administración intravenosa es particularmente peligrosa y nunca se recomienda.

En las aves mascotas (cacatúas, periquitos, mirlos, loros, etc.) se han registrado 40 mg/kg como dosis tóxica cuando se administra por vía SC. Las inyecciones IM pueden causar una toxicidad más grave. Después de 1 dosis tóxica en pájaros es posible observar depresión, ataxia, parálisis de las patas y alas, midriasis, regurgitación y muerte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben levamisol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ASPIRINA. El levamisol puede aumentar los niveles de salicilato.
- CLORANFENICOL. Se han documentado fatalidades después del uso concomitante de levamisol y cloranfenicol; evitar usar esta combinación.
- INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA (organofosforados, neostigmina). En teoría, podrían aumentar los efectos tóxicos del levamisol; usar esta combinación con cuidado.
- COMPUESTOS SIMILARES A LA NICOTINA (por ej., pirantel, morantel, dietilcarbamacina). En teoría, podrían aumentar los efectos tóxicos del levamisol; usar esta combinación con cuidado.
- WARFARINA. Aumenta el riesgo de sangrado.

Posologías

CANINOS:

Como inmunoestimulante:

- a) Para las infecciones cutáneas recurrentes: 2,2 mg/kg, oral, día por medio, con terapia antimicrobiana apropiada (Rosenkrantz, 1989).
- b) 0,5-2 mg/kg, oral, 3 veces por semana (Kirk, 1989).
- c) Para el tratamiento adyuvante en perros con piodermia crónica: 0,5-1,5 mg/kg, oral, 2-3 veces por semana (no se ha establecido su eficacia) (Lorenz, 1984).

- d) Para el tratamiento adyuvante de perros con piodermia crónica: 2,2 mg/kg, oral, día por medio (puede ser eficaz sólo en el 10% de los casos) (Ihrke, 1986).
- e) Para el tratamiento adyuvante de la aspergilosis/penicilinosis: 2-5 mg/kg, oral, día por medio (Prueter, 1988).

Como tratamiento alternativo en el lupus eritematoso sistémico:

 a) 3-7 mg/kg, oral, día por medio durante 4 meses; solo o en combinación con corticoides (Marks y Henry, 2000).

Como microfilaricida (Nota: rara vez es usado hoy en día).

- a) 11 mg/kg, oral, durante 6-12 días. Examinar la sangre al 6^{to} día de tratamiento; suspender la administración cuando el animal sea negativo a microfilarias. Puede causar signos neurológicos, vómitos, cambios de conducta o, posiblemente, la muerte. Si el tratamiento es prolongado (más de 15 días), hay una mayor posibilidad de toxicidad (Todd, Paul, DiPietro, 1985).
- b) 11 mg/kg, oral, durante 6-12 días. Buscar microfilarias a los 7-10 días y a intervalos semanales hasta eliminarlas o haber suspendido el tratamiento. Las arcadas y los vómitos son efectos comunes. Evitar la administración con el estómago vacío o inmediatamente después de beber agua. Puede ser necesaria una dosis "condicionante" de 5 mg/kg por día oral. Detener el tratamiento, si se presenta una conducta anormal o ataxia (Knight, 1988).

Para el tratamiento contra Angiostrongylus vasorum:

a) 7,5 mg/kg (no se especifica la vía) durante 2 días consecutivos, seguidos de 10 mg/kg durante 2 días; si la infección no es eliminada, se repite el esquema de dosificación (Bowman, 2006a).

Para el tratamiento de los parásitos pulmonares:

- a) Para Crenosoma vulpis: 8 mg/kg 1 vez (Todd, Paul y DiPietro, 1985).
- b) Para *Capillaria*: 7-12 mg/kg 1 vez por día, oral, durante 3-7 días.

Para Filaroides osleri: 7-12 mg/kg 1 vez por día, oral, durante 20-45 días (Roudebush, 1985).

- c) 7,5 mg/kg, oral, 2 veces por día o 25 mg/kg, oral, día por medio durante 10 días (Bauer, 1988).
- d) Para Capillaria aerophilia: 10 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 5 días; repetir en 9 días (Reinemeyer, 1995).

FELINOS:

Para el tratamiento de los gusanos pulmonares:

- a) 20-40 mg/kg, oral, día por medio, 5-6 tomas (Kirk, 1989).
- b) Para Aelurostrongylus abstrusus: 100 mg, oral, día por medio, 5 tomas; dar atropina (0,5 mg, SC, 15 minutos antes de la administración). Otra opción es 15 mg/kg, oral, día por medio, 3 tomas; 3 días más tarde administrar 30 mg/kg oral; y 2 días más tarde 60 mg/kg.

Para *Capillaria aerophilia*: 4,4 mg/kg, SC, durante 2 días; luego 8,8 mg/kg 1 vez, 2 semanas más tarde; o 5 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 5 días, seguido por 9 días sin tratamiento, y repetir 2 ciclos más (Todd, Paul y DiPietro, 1985).

- c) 25 mg/kg día por medio durante 10-14 días (Roudebush, 1985).
- d) Para Capillaria aerophilia: 10 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 5 días; repetir en 9 días (Reinemeyer, 1995).

Para el tratamiento contra Ollulanus tricuspis:

a) 5 mg/kg, SC (Todd, Paul y DiPietro, 1985).

Como microfilaricida:

a) 10 mg/kg, oral, durante 7 días (Dillon, 1986).

Como inmunoestimulante:

 a) Para el tratamiento adyuvante de la gingivitis/faringitis de células plasmáticas: 25 mg, oral, día por medio, 3 tomas (DeNovo, Potter y Woolfson, 1988).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Conejos: para nematodos: 12,5-20 mg/kg, oral (para los nematodos gástricos) o SC (para los nematodos extragástricos) (Ivey y Morrisey, 2000).

EQUINOS:

Como inmunoestimulantes:

a) La dosis ha variado desde 2,5 mg/kg inyectada a intervalos de 7 días hasta 2,2 mg/kg, oral, cada 24 horas durante 3 días con un descanso de 4 días durante 4-6 semanas. Hay informes anecdóticos que sugieren efectos beneficiosos en el tratamiento de los papilomas virales nasales, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la meningoencefalitis protozoárica equina (Bentz, 2006a).

BOVINOS:

Para el tratamiento contra nematodos susceptibles (también véanse las instrucciones específicas presentes en el prospecto de los productos aprobados):

- a) Para la eliminación de formas maduras e inmaduras de Dictyocaulus vivapurus: 5,5-11 mg/kg, oral, con el alimento, o como purga o bolo oral. También puede ser administrado SC a 3,3-8 mg/kg (Bennett, 1986)
- b) 7,5 mg/kg, oral (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

LLAMAS:

Para el tratamiento de nematodos susceptibles:

- a) 5-8 mg/kg, IM u oral (Fowler, 1989).
- b) 5-8 mg/kg, oral o SC, durante 1 día (Cheney y Allen, 1989).

PORCINOS:

Para el tratamiento contra nematodos susceptibles (también véanse las instrucciones específicas en el prospecto de los productos aprobados):

- a) Para la eliminación de las formas maduras e inmaduras de Metastrongylus: 8 mg/kg, oral, en el alimento o en el agua (Bennett, 1986).
- b) 8 mg/kg, oral, en el alimento o el agua (Howard, 1986).
- c) 7,5 mg/kg, oral (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

OVINOSY CAPRINOS:

Para el tratamiento contra nematodos susceptibles (veánse también las instrucciones específicas en los prospectos de los productos aprobados):

- a) Para la eliminación de las formas maduras e inmaduras de *Dictyocaulus vivapurus*: 8 mg/kg, oral (Bennett, 1986).
- b) 7,5 mg/kg, oral (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

AVES:

a) Usando el producto inyectable al 13,65%:

Para nematodos intestinales: 5-15 ml/3,8 L en el agua de bebida durante 1 a 3 días; repetir en 10 días. Si el ave rechaza beber, retirar el agua antes del tratamiento.

Para la administración forzada en periquitos australianos (o en especies desérticas que rechazan beber): 15 mg/kg; repetir en 10 días.

Para uso parenteral: 4-8 mg/kg, IM o SC; repetir en 10-14 días. Puede causar vómitos, ataxia o muerte. No usar en aves débiles.

Para inmunoestimulación: 0,3 ml/3,8 L de agua durante varias semanas.

Como inmunoestimulante parenteral: 2 mg/kg, IM o SC, 3 aplicaciones a intervalos de 14 días (Clubb, 1986).

- b) Como inmunoestimulante nebulizado: 1 ml (del fosfato de levamisol al 13,65%) en 15 ml de solución salina (Spink, 1986).
- c) Para infecciones por *Capillaria*: 15-30 mg/kg, oral, como un sólo bolo o a través de una sonda en el buche; o 2,25 mg/3,8 L de agua de bebida durante 4-5 días. Repetir el tratamiento en 10-14 días (Flammer, 1986).
- d) Pollos: 18-36 mg/kg, oral (Brander, Pugh y Bywater, 1982).
- e) Rátidas: para Libyastrongylus douglassi: dar 30 mg/kg, oral o IM, al mes de edad y luego a intervalos mensuales realizando 7 aplicaciones; posteriormente, hacerlo 4 veces al año (Jenson, 1998).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos/observación por toxicidad.

Información al cliente

- El levamisol no está aprobado para su uso en animales lecheros en edad reproductiva.
- Seguir las instrucciones expuestas en el prospecto del producto, a menos que el veterinario indique lo contrario. Los animales muy parasitados o que están en constante exposición a los helmintos deben volver a tratarse 2-4 semanas después del tratamiento inicial.
- No administrar el producto inyectable por vía IV.
- Informar al veterinario cualquier efecto adverso grave.

Química/Sinónimos

El levamisol es el levo-isómero del dl-tetramisol, y tiene un mayor margen de seguridad que la mezcla racémica. En el comercio se encuentra en dos sales: fosfato y clorhidrato. Este último se presenta como un polvo cristalino blanco a cremoso pálido, inodoro (o casi); 1 g es soluble en 2 ml de agua.

El clorhidrato de levamisol también puede ser conocido como ICI-59623, levamisoli hidrocloridum, NSC-177023, R-12564, RP-20605, clorhidrato de l-tetramisol, Amtech®, Ascaridil®, Decaris®, Ergamisol®, Immunol®, Ketrax®, Levasole®, Meglum®, Prohibit®, Solaskil®, Vermisol® y Vizole®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El clorhidrato de levamisol debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C), a menos que el fabricante indique lo contrario; evitar las temperaturas superiores a 40 °C. El fosfato de levamisol inyectable debe ser almacenado a temperaturas no superiores a 21 °C; se recomienda la refrigeración, pero evitar el congelamiento.

Las tabletas de levamisol no deben ser aplastadas ni se debe hacer una suspensión con ellas.

Formas posológicas/Estado de aprobación/Tiempos de retiro

En los bovinos, los ovinos y los cerdos se ha establecido un nivel de 0,1 ppm para residuos insignificantes en los tejidos comestibles.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO.

Levamisol, fosfato de (inyectable): 136,5 mg/ml (13,65%) en frascos de 500 ml. *Levamisole Injectable* (AgriLabs), *Levasole® Injectable Solution 13,65%* (Schering-Plough). Aprobado para su uso en bovinos. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 7 días. Para evitar residuos en leche, no administrar el producto a vacas lecheras en edad reproductiva.

Levamisol, clorhidrato de (medicamento para el agua): 18,15 g en envases de 21 ml. *Levamisole Soluble Pig Wormer* (AgriLabs, Durvet, Aspen); (producto de venta libre). *Levasole® Soluble Pig Wormer* (Schering-Plough), *Amtech® Levamisole HCl Pig Wormer* (IVX); (productos de venta libre). Aprobado para su uso en cerdos. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 72 horas.

Levamisol, clorhidrato de (antihelmíntico para uso oral): Levasole® Soluble Drench Powder 46,8 g/paquete (Schering-Plough); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos (no para animales productores de leche en edad reproductiva) y ovinos. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 48 horas (bovinos) y 72 horas (ovinos).

Levamisol, clorhidrato de (polvo soluble para purga): 46,8 g/paquete: 544,5 g/640 ml. *Prohibit*® (AgriLabs) (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos y ovinos. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas): en bovinos = 48 horas; en ovinos = 72 horas. Para evitar la presencia de residuos en leche, no administrar el producto en animales lecheros en edad reproductiva.

Levamisol, clorhidrato de (tabletas y bolos orales): bolo con 184 mg: *Levasole® Sheep Wormer Bolus* (Schering-Plough); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en ovinos. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 72 horas.

Levamisol 2,19 g (en bolo): Levasol® Cattle Wormer Boluses (Schering-Plough); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en animales productores de carne, pero no de leche en edad reproductiva. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 48 horas.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Levamisol, clorhidrato de (tabletas): 50 mg de levamisol base; *Ergamisol*® (Janssen); (Rx).

LEVETIRACETAM

Keppra®

ANTICONVULSIVANTE

Consideraciones al recetar

- Puede ser útil como 3ª droga adyuvante para la epilepsia canina refractaria, o cuando el fenobarbital o el bromuro no son tolerados; también puede ser útil en gatos, pero se conoce menos.
- Poca experiencia clínica; se están realizando investigaciones sobre su eficacia y efectos adversos.
- Parece ser bien tolerado en perros y gatos.
- No es muy metabolizado en el hígado; no induce las enzimas hepáticas.
- La frecuencia de dosificación (3 veces por día) puede ser un problema; el costo puede ser prohibitivo.

Usos/Indicaciones

El levetiracetam puede ser útil como medicamento anticonvulsivo de 3ª línea en los perros que no están siendo bien controlados por el fenobarbital y el bromuro, o cuando estas drogas no son toleradas. Algunas evidencias sugieren que en los perros que sufren toxicidad hepática por el fenobarbital, el agregado de levetiracetam permitirá la reducción de la dosis del fenobarbital sin que aumente la frecuencia de convulsiones.

También puede ser útil como medicamento agregado en la terapia de gatos.

Farmacología/Acciones

El mecanismo exacto para la actividad anticonvulsiva del levetiracetam no está bien comprendido. Puede impedir selectivamente la hipersincronización de las descargas epileptiformes y la propagación de la actividad convulsivante. No afecta la excitabilidad neuronal normal.

Farmacocinética

Hay pocos datos publicados sobre la farmacocinética en perros; la vida media de eliminación es de unas 4 horas y el volumen de distribución es 0,5 L/kg, aproximadamente. Con una muestra muy pequeña, se ha establecido que la vida media del levetiracetam en gatos es de alrededor de 5 horas. En las personas, el levetiracetam es absorbido con rapidez y casi por completo después de la administración oral. El nivel máximo se produce 1 hora después de la dosis, aproximadamente. La presencia de alimento en el intestino demora la velocidad, pero no la extensión de la absorción. Menos del 10% de la droga está unida a las proteínas plasmáticas. Si bien no es extensamente metabolizado, el grupo acetamida de la droga es hidrolizado vía enzimática al metabolito ácido carboxílico, el cual parece no ser activo. Las isoenzimas hepáticas CYP P450 no están involucradas. La vida media en las personas es de unas 7 horas; alrededor del 66% de una dosis es excretada sin cambios por mecanismos renales, principalmente por filtración glomerular y secreción tubular activa. La depuración puede verse significativamente reducida en los pacientes con deterioro de la función renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El levetiracetam está contraindicado en pacientes que han exhibido previamente hipersensibilidad a la droga y a cualquiera de sus componentes. Debe ser usado con cuidado en pacientes con deterioro de la función renal: considerar cambios en la dosis o frecuencia de administración. En las personas, la eliminación renal del levetiracetam se correlaciona con la depuración de creatinina.

Efectos adversos

En apariencia, esta droga fue bien tolerada en el limitado número de perros tratados. Podrían ocurrir cambios de conducta, somnolencia y efectos gastrointestinales.

En los gatos, la droga parece tener un amplio margen de seguridad, pero su uso clínico en esta especie es menor. Se ha documentado inapetencia transitoria en algunos gatos que la recibieron.

En las personas, se recomienda retirar la droga lentamente, para evitar las convulsiones "por retiro".

Seguridad en reproducción y lactancia

En las perras y las gatas preñadas, el levetiracetam debe ser usado con cuidado. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En dosis altas, ha causado aumento de la mortalidad embriofetal en conejas y ratas. A la dosis equivalente a la dosis terapéutica máxima para las personas, el levetiracetam causó anormalidades esqueléticas menores y retardo del crecimiento de las crías en ratas.

Es excretado en la leche, y su seguridad para las crías lactantes es desconocida. Usar con cuidado en pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El levetiracetam es un agente relativamente seguro. Los perros que recibieron 1200 mg/kg/día (aproximadamente, 20 veces la dosis terapéutica) desarrollaron sólo salivación y vómitos. Las personas que recibieron 6000 mg/kg durante la evaluación de la droga sólo evidenciaron somnolencia. Otros efectos observados en las personas con sobredosis (no se especificó la dosis) incluyen depresión del nivel de conciencia, agitación, agresión y depresión respiratoria. El tratamiento es básicamente de sostén; la droga puede ser eliminada por hemodiálisis. En la circunstancia de una sobredosis significativa en animales, contactarse con un centro de control de intoxicación animal para recibir más recomendaciones.

Interacciones medicamentosas

No se encontraron interacciones adversas clínicamente significativas

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones ni consideraciones de laboratorio específicas.

Posologías

CANINOS:

- a) Como tratamiento adyuvante para la epilepsia en perros refractarios al fenobarbital y el bromuro: 20 mg/kg, oral, cada 8 horas (Munana, 2004b).
- b) Como tratamiento adyuvante para la epilepsia en perros refractarios al fenobarbital y/o el bromuro: 7,1-23,8 mg/kg oral, cada 8 horas (Steinberg y Faissler, 2004).
- c) 10-20 mg/kg, oral, cada 8 horas (Dickinson, 2007).

- d) 10-20 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Podell, 2006a).
- e) En un comienzo, 20 mg/kg, oral, cada 8 horas. Puede aumentarse la dosis en incrementos de 20 mg/kg hasta alcanzar el efecto, que aparezcan efectos colaterales o que el costo de la droga se vuelva prohibitivo (Dewey, 2005a).

FELINOS:

a) Como adyuvante para el tratamiento con fenobarbital de la epilepsia; comenzar con 20 mg/kg, oral, 3 veces por día; aumentar de a poco hasta efecto (Pearce, 2006b).

Controles

- En el presente, tanto en las personas como en los perros, los niveles sanguíneos de levetiracetam no son controlados ni por la eficacia ni por la toxicidad.
- Los veterinarios deben instruir al propietario para que registre la actividad convulsivante, y así documentar la eficacia e informar cualquier posible efecto adverso asociado con la droga.

Información al cliente

- Los clientes deben comprender la poca experiencia con esta droga. Aunque parece ser bien tolerada, la información sobre seguridad y eficacia todavía está siendo procesada.
- La frecuencia de dosificación actual (cada 8 horas) puede ser difícil de cumplir, pero la droga puede no ser efectiva si no se respeta este esquema.
- El costo de este medicamento puede ser sustancial; podría ser varios cientos de dólares por mes (según el tamaño del perro).

Química/Sinónimos

El levetiracetam, un antiepiléptico derivado de la pirrolidona, se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino, inodoro y con sabor amargo. Es muy soluble en agua y soluble en etanol. Es una molécula quiral con un átomo de carbono asimétrico. No está relacionado, desde un punto de vista químico, con otros medicamentos anticonvulsivos.

El levetiracetam puede también ser conocido como: S-Etriacetam, UCB-22059, UCB-L059 y Keppra®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas y la solución oral deben ser almacenadas a 25° C; los traslados se permiten a 15-30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Levetiracetam (tabletas ranuradas con película cobertura): 250 mg, 500 mg, 750 mg y 1000 mg; $Keppra^{\otimes}$ (UCB); (Rx).

Levetiracetam (solución oral): 100 mg/ml en 480 ml; Keppra® (UCB), (Rx).

Levetiracetam (solución para inyección): 100 mg/ml (45 mg de cloruro de sodio y 8,2 mg de acetato sódico trihidrato/5 ml) en frascos de 5 ml; *Keppra®* (UCB Pharma); (Rx).

LEVOTIROXINA SÓDICA

Soloxine®, Synthroid®

HORMONA TIROIDEA

Consideraciones al recetar

- ▶ Hormona tiroidea para el hipotiroidismo en todas las especies.
- ▶ Contraindicaciones: infarto miocárdico agudo, tirotoxicosis o insuficiencia adrenal no tratada.
- Cuidado: hipoadrenocorticismo concurrente (tratado), enfermedad cardíaca, diabetes o gerontes.
- ▶ Efectos adversos: sólo asociados con sobredosis (taquicardia, polifagia, polidipsia/poliuria, excitabilidad, nerviosismo y jadeo excesivo); algunos gatos se muestran apáticos.
- ▶ Interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

La levotiroxina sódica se indica para el tratamiento del hipotiroidismo en todas las especies.

Farmacología/Acciones

Los hormonas tiroideas afectan la velocidad de muchos procesos fisiológicos, que incluyen: el metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos, aumento de la síntesis proteica, aumento de la gluconeogénesis, y promoción de la movilización y utilización de los depósitos de glucógeno. Las hormonas tiroideas también aumentan el consumo de oxígeno, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y el volumen minuto, el volumen sanguíneo, la actividad sistémica enzimática, y el crecimiento y la madurez. La hormona tiroidea tiene particular importancia para el desarrollo adecuado del sistema nervioso central. Si bien los mecanismos exactos acerca de cómo las hormonas tiroideas ejercen sus efectos no son del todo comprendidos, se sabe que actúan (principalmente la triyodotironina) a nivel celular.

En las personas, la triyodotironina (T_3) es la principal hormona responsable de la actividad. Aproximadamente, el 80% de la T_3 encontrada en los tejidos periféricos deriva de la tiroxina (T_4) , que es la principal hormona liberada por la tiroides.

Farmacocinética

En los perros, la concentración plasmática máxima después de la dosis oral ocurre 4-12 horas después de la administración, y la vida media sérica es 12-16 horas, aproximadamente. Sin embargo, hay una amplia variación de un animal a otro.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La levotiroxina (y otras hormonas tiroideas) se contraindica en aquellos pacientes con infarto miocárdico agudo, tirotoxicosis o insuficiencia adrenal no tratada. Debe ser usada con cautela, y a una dosis inicial baja, en los pacientes con hipoadrenocorticismo concurrente (tratado), enfermedad cardíaca, diabetes, o en gerontes.

Efectos adversos

Cuando se administra a una dosis apropiada en pacientes que requieren remplazo de hormona tiroidea, no debería haber ningún efecto adverso asociado con el tratamiento. Para los efectos adversos asociados con la sobredosis, véase la sección correspondiente.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica esta droga como de categoría A para su uso durante el embarazo. (Estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los siguientes trimestres.)

Mínimas cantidades de hormonas tiroideas se excretan en la leche y no deberían afectar a las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación crónica producirá signos de hipertiroidismo, como taquicardia, polifagia, polidipsia/poliuria, excitabilidad, nerviosismo y excesivo jadeo. La dosis debe ser reducida v/o temporalmente suspendida hasta que los signos desaparezcan. Algunos gatos (¿10%?) pueden exhibir signos de hipertiroidismo "apático" (languidez, anorexia, etc.).

Una sola sobredosis aguda en los pequeños animales tiene menos probabilidad de causar grave tirotoxicosis que una sobredosis crónica. Vómitos, diarrea, hiperactividad a letargo, hipertensión, taquicardia, taquipnea, disnea y reflejos fotopupilares anormales son hallazgos que pueden ser observados en perros y gatos. En los perros, los signos clínicos pueden aparecer en 1-9 horas después de la ingestión. Si ella ocurrió dentro de las pasadas 2 horas, se deberá contemplar el procedimiento de reducción de la absorción de la droga usando protocolos estándares (eméticos, catárticos, carbón), a menos que estén contraindicados por el estado general del paciente. El tratamiento es de sostén y sintomático. Si es necesario, se puede recurrir a la administración de oxígeno, ventilación artificial, glucósidos cardíacos, beta-bloqueantes (por ej., propranolol), líquidos, dextrosa y agentes antipiréticos; contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener más pautas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben levotiroxina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMIODARONA. Puede disminuir el metabolismo de la T₄ a
- ANTIÁCIDOS ORALES. Pueden reducir la absorción de levotiroxina; separar la administración de ambas drogas por 4 horas.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS/TETRACÍCLICOS. Aumento del riesgo para la estimulación del SNC y arritmias cardíacas.
- AGENTES ANTIDIABÉTICOS (insulina, agentes orales). La levotiroxina puede aumentar los requerimientos de insulina o de agentes antidiabéticos orales.
- COLESTIRAMINA. Puede reducir la absorción de la levotiroxina; separar la administración de estos productos por 4 horas.
- CORTICOSTEROIDES (en altas dosis). Disminuyen la conversión de T, a T,
- DIGOXINA. Posibilidad de reducción de los niveles de digoxina.
- SULFATO FERROSO. Puede reducir la absorción de la levotiroxina; separar la administración de ambas drogas por 4 horas
- DIETA RICA EN FIBRAS. Puede reducir la absorción de la levotiroxina.
- KETAMINA. Puede causar taquicardia e hipertensión.
- FENOBARBITAL. Posible aumento del metabolismo de la tiroxina; puede ser necesario el ajuste de la dosis.
- PROPILTIOURACILO. Disminuye la conversión de T₄ a T₃

- RIFAMPINA. Posible aumento del metabolismo de la tiroxina; puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis.
- SERTRALINA. Puede aumentar los requerimientos de levotiroxina.
- SUCRALFATO. Puede reducir la absorción de levotiroxina; separar la administración de estas drogas por 4 horas.
- SIMPATICOMIMÉTICOS (epinefrina, norepinefrina, etc.). La levotiroxina puede potenciar sus efectos.
- WARFARINA. Las hormonas tiroideas aumentan el catabolismo de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, lo que puede así aumentar los efectos anticoagulantes en los pacientes tratados con warfarina.

Condiciones de laboratorio

Las siguientes drogas pueden tener efectos sobre las pruebas de la función tiroidea; evaluar los resultados en correspondencia:

- EFECTOS SOBRE LA T₄ SÉRICA: aminoglutetimida ↓, esteroides anabólicos/andrógenos 1, drogas antitiroideas (PTU, metimazol) ↓, asparaginasa ↓, barbitúricos ↓, corticosteroides ↓, danazol ↓, diazepam ↓, estrógenos ↑ (nota: los estrógenos pueden no tener efectos sobre las concentraciones de T3 o T4 caninas), fluorouracilo ↑, heparina ↓, insulina ↑, carbonato de litio ↓, mitotano (o,p-DDD) ↓, nitroprúsido ↓, fenilbutazona ↓, fenitoína ↓, propranolol ↑, salicilatos (en altas dosis) ↓ y sulfonilureas ↓.
- EFECTOS SOBRE LAT, SÉRICA: drogas antitiroideas (PTU, metimazol) ↓, barbitúricos ↓, corticosteroides ↓, estrógenos ↑, fluorouracilo ↑, heparina ↓, carbonato de litio ↓, fenitoína ↓, propranolol ↓, salicilatos (en altas dosis) ↓ y tiacidas ↑.
- EFECTOS SOBRE LA RESINA DE CAPTACIÓN DE T3: esteroides anabólicos/andrógenos †, drogas antitiroideas (PTU, metimazol) ↓, asparaginasa ↑, corticosteroides ↑, danazol ↑, estrógenos ↓, fluorouracilo ↓, heparina ↑, carbonato de litio ↓, fenilbutazona ↑ y salicilatos (en altas dosis) ↑.
- EFECTOS SOBRE LA TSH SÉRICA: aminoglutetimida ↑, drogas antitiroideas (PTU, metimazol) ↑, corticosteroides ↓, danazol ↓ y carbonato de litio 1.
- EFECTOS SOBRE EL ÍNDICE DETIROXINA LIBRE (FTI): drogas antitiroideas (PTU, metimazol) 1, barbitúricos 1, corticosteroides ↓, heparina ↑, carbonato de litio ↓ y fenilbutazona ↓.

Posologías

CANINOS:

Para hipotiroidismo:

- a) Usar un producto de marca comercial. En un primer momento, dar 20 µg/kg (0,02 mg/kg), oral, 2 veces por día, con una dosis máxima de 0,8 mg, 2 veces por día. Luego de 4-8 semanas, evaluar la respuesta clínica, y medir nivel de T₄ a las 4-6 horas posdosis.
 - Si la respuesta clínica es positiva y 1) T₄ normal baja: aumentar la dosis y volver a controlar en 4 semanas; 2) normal alto o levemente más alto que lo normal de Ta: no cambiar la dosis y volver a controlar en 6 meses; 3) un 40% o más por encima de lo normal: disminuir la dosis o considerar la administración 1 vez por día y volver a controlar a las 4 semanas (si una dosis diaria conduce al nivel previo).
 - Si hay una respuesta clínica negativa y 1) T₄ normal baja: aumentar la dosis y volver a controlar en 8 semanas (puede necesitarse aumentar la dosis nuevamente; pasar a una dosificación 3 veces por día; o volver a evaluar el diagnóstico); 2) normal alto hasta un incremento del 40% o más sobre el rango normal: volver a evaluar el diagnóstico.

Para el coma con mixedema: 5 µg/kg, IV, cada12 horas en un comienzo, va que la administración oral puede tener una mala absorción (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2000).

- b) Iniciar el tratamiento a 22 µg/kg, oral, 2 veces por día (0,1 mg/4,5 kg, 2 veces por día); volver a evaluar la dosis después de controlar la respuesta clínica y los niveles séricos una vez transcurridas 4 a 8 semanas. Cuando la respuesta clínica es satisfactoria y la T₄ es elevada (≥ 60 nmol/L), se puede reducir la dosis a 22 µg/kg, 1 vez por día. Cuando la respuesta clínica no es satisfactoria, puede ser necesario volver a evaluar la necesidad de suplementación con T4 o aumentar la dosis. La dosis diaria de 20-40 μg/kg parece ser adecuada para la mayoría de los perros (Refsal y Nachreiner, 1995).
- c) 0,022 mg/kg (22 µg/kg), oral, 2 veces por día o 0,044 mg/kg (44 μg/kg), 1 vez por día. Controlar con la resolución de los signos clínicos, determinación de T4 total pre y posdosis (debe estar en el rango normal) o por la evaluación de las concentraciones de TSH endógena, que disminuyen a su rango normal (Greco, 1999).
- d) 0,02 µg/kg, oral, 2 veces al día para comenzar: (0,02-0,04 μg/kg, oral, 1 vez por día o, si es necesario, dividirla en 2 tomas diarias para mantenimiento). Como alternativa, dar 0,5 mg/m², lo que puede evitar los efectos hipertiroideos, en particular en los perros de razas grandes (Ferguson, 2002).

FELINOS:

Para el hipotiroidismo:

- a) 0,05-0,1 mg por gato, oral, 1 vez por día. Controlar y ajustar la dosis, tal como fue explicado para los perros (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2000).
- b) En un comienzo, 0,05-0,1 mg una vez por día. Esperar un mínimo de 4-6 semanas para evaluar la respuesta clínica al tratamiento. Luego, obtener el nivel sérico de T, previo y 6-8 horas posdosis. Aumentar o disminuir la dosis y/o el intervalo de dosificación, según estos resultados y la respuesta clínica. Si la levotiroxina es inefectiva, se puede tratar con liotironina (Feldman y Nelson, 1987d).

EQUINOS:

Para el hipotiroidismo:

a) 10 mg en 70 ml de jarabe de maíz, 1 vez por día. Controlar el nivel de T₄ 1 semana después del inicio del tratamiento. Obtener una muestra de sangre justo antes de la administración y 2-3 horas después de la dosis (Chen y Li, 1987).

Para el tratamiento adyuvante del síndrome metabólico equino, para disminuir el riesgo de laminitis:

a) 48 mg totales en el alimento, 1 vez por día, durante 3-6 meses. Cuando se suspende el tratamiento, retirar la droga disminuyendo la dosis a 24 mg por día durante 2 semanas, luego a 12 mg por día durante 2 semanas. Los beneficios del tratamiento a largo plazo en dosis bajas con levotiroxina no han sido evaluados (Frank, 2007).

Para el hipotiroidismo:

a) Una tableta de 0,1 mg en 30 ml-120 ml de agua por día; agitar el agua, ofrecerla por 15 minutos y sacarla. Usar dosis altas en periquitos y dosis bajas para los bebederos. Usar para el chasquido respiratorio, los vómitos de los periquitos y los problemas de respuesta tiroidea (Clubb, 1986).

REPTILES:

Para el hipotiroidismo de las tortugas:

a) 0,02 mg/kg, oral, día por medio (Gauvin, 1993).

Controles

- La eficacia terapéutica debe ser juzgada, en primer término, por los efectos clínicos y, si es necesario, por la determinación de la T, sérica.
- T₄ sérica: una vez comenzado el tratamiento, esperar 1 semana antes de evaluar el nivel de T4. Medir este nivel justo antes de la siguiente dosis. Por lo general, la dosificación debe ser reducida, si los niveles séricos de tiroxina exceden los 100 ng/ml o si se desarrollan signos de tirotoxicosis.

Información al cliente

- Los clientes deben ser instruidos acerca de la importancia de cumplir las directivas del tratamiento.
- También, hacer una revisión de los signos que pueden ser observados, si se produce una suplementación tiroidea demasiado exagerada (véase Sobredosificación).

Química/Sinónimos

La levotiroxina sódica, preparada en forma sintética para uso comercial, es el isómero levo de la tiroxina, secreción primaria de la glándula tiroidea. Se presenta como un polvo higroscópico inodoro, insípido, y de color ligeramente amarillento a beige. Es muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol. El polvo para inyección disponible en el comercio también contiene manitol.

100 microgramos de levotiroxina son equivalentes, aproximadamente, a 65 mg (un grano) de tiroides desecada.

La levotiroxina sódica también puede ser conocida como: T4, T₄ tiroxina sódica, levotiroxinum natricum, 3,5,3',5'-tetra-yodo-L-tironina sodio, L-tiroxina sódica, iroxinum natricum, tirossina y tiroxina sódica; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las preparaciones con levotiroxina sódica deben ser almacenadas a temperatura ambiente, en envases herméticos y resistentes al paso de la luz. El producto inyectable debe ser reconstituido inmediatamente antes de su uso; el producto no usado debe ser desechado después de la reconstitución. No mezclar levotiroxina sódica inyectable con otras drogas o líquidos para uso IV.

La levotiroxina sódica es inestable en soluciones acuosas. Si se usa una preparación líquida comercial, se sugiere obtener datos válidos sobre la estabilidad de ese producto.

Formas posológicas/Estado de aprobación

Todos los productos con levotiroxina requieren una prescripción, pero no necesariamente la aprobación de la FDA. Se han observado diferencias de biodisponibilidad entre los productos. Se recomienda usar un producto con buena reputación, y no cambiar indiscriminadamente de marca.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Levotiroxina sódica (tabletas): 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg (1 mg Soloxine®); Amtech® Levothyroxine Sodium Tablets (IVX); Levosyn® (V.E.T.); Soloxine® (Virbac); Thyro-Tabs® (Vet-A-Mix); Thyrosyn® (Vedco); Thyroxine-L-Tablets® (Butler); Thyrozine® (Phoenix Pharmaceutical); Thyrokare® Tablets (Neogen); (Rx). Aprobados para su uso en perros.

Levotiroxina sódica (tabletas masticables) para veterinaria: 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg; Canine Thyroid Chewable Tablets® (Pala-Tech); Nutrived® T-4 Chewable Tablets (Vedco); Heska Thyromed® Chewable Tablets (Heska); (Rx). Aprobado para uso en perros.

Levotiroxina (solución oral): 1 mg/ml en envases de 30 ml; Leventa® Oral Solution (Intervet); (Rx). Aprobado para uso en perros.

Levotiroxina sódica (polvo) para veterinaria: 0,22% (1 gramo de T_4 en 454 g de polvo): 1 cucharada de té a nivel contiene 12 mg de T_4 . Disponible en envases de 450 g y 4,5 kg; Equine Thyroid Supplement® (Pala-Tech); Thyrozine Powder® (Phoenix Pharmaceutical); Levoxine® Powder (First Priority); Thyro-L® (Vet-A-Mix); Thyroxine-L® Powder (Butler); Equi-Phar Thyrosyn Powder® (Vedco); Thyrokare® Powder (Neogen); (Rx). Aprobado para uso en caballos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Levotiroxina sódica (en tabletas): 0,025 mg, 0,05 mg, 0,075 mg, 0,08 mg, 0,1 mg, 0,112 mg, 0,125 mg, 0,137 mg, 0,15 mg, 0,175 mg, 0,2 mg y 0,3 mg; Synthroid® (Abbott); Levothroid® (Forest); Levoxyl® (Jones Pharma); Thyro-Tabs® (Lloyd); Unithroid® (Lannett); genérico; (Rx).

Levotiroxina (polvo para inyección liofilizado): 200 μg y 500 μg en frascos de 10 ml; genérico; (Rx).

LIDOCAÍNA, CLORHIDRATO DE (PARA USO SISTÉMICO)

Xvlocaine®

ANTIARRÍTMICO/ANESTÉSICO LOCAL

Consideraciones al recetar

- Anestésico local y agente antiarrítmico; puede ser útil para prevenir el íleo posquirúrgico y el daño por reperfusión en los caballos.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales de la clase amida, grave bloqueo sinoatrial, atrioventricular o intraventricular (si no hay un marcapasos artificial) o síndrome de Adams-Stokes.
- ▶ Cautela: enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, shock, hipovolemia, depresión respiratoria grave, hipoxia notoria, bradicardia o bloqueo cardíaco incompleto con contracciones ventriculares prematuras, a menos que la frecuencia cardíaca sea primero acelerada.
- Los gatos podrían ser más sensibles a los efectos neurológicos centrales de la lidocaína; usar con prudencia.
- ▶ Los pacientes susceptibles a la hipertermia maligna deben ser controlados más de cerca.
- ▶ Efectos adversos: los efectos adversos observados con mayor frecuencia están relacionados con la dosis (nivel sérico) y son leves. Los signos neurológicos centrales incluyen: somnolencia, depresión, ataxia, temblores musculares, etc., náuseas y vómitos (por lo general, transitorios). Por lo común, los efectos cardíacos adversos sólo se producen ante concentraciones plasmáticas altas.
- Cuando se da un bolo IV demasiado rápido, puede ocurrir hipotensión.
- No usar productos con epinefrina por vía intravenosa.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Además del uso como un anestésico local o tópico, la lidocaína es empleada para el tratamiento de arritmias ventriculares, principalmente taquicardia ventricular y complejos ventriculares prematuros en todas las especies. Los gatos pueden ser más sensibles a la droga, y algunos profesionales creen que no debe ser usada en esta especie como antiarrítmico, aunque éste es un punto controvertido. En los caballos, la lidocaína puede ser útil para prevenir el íleo posquirúrgico y el daño por reperfusión.

Farmacología/Acciones

La lidocaína es considerada un antiarrítmico clase IB (estabilizador de membrana). Se piensa que actúa combinándose con los canales rápidos de sodio cuando están inactivos, lo que inhibe la recuperación después de la repolarización. Los agentes clase IB muestran una rápida velocidad de unión y disociación con los canales de sodio. En niveles terapéuticos, la lidocaína causa una atenuación de la despolarización diastólica en fase 4, reducción de

la automaticidad y disminución o falta de cambios en la respuesta y excitabilidad de la membrana. Estos efectos ocurrirán en niveles séricos que no inhiben la automaticidad del nodo sinoatrial y tendrán poco impacto sobre la conducción nodal atrioventricular o de la ruta His-Purkinje.

La lidocaína, en apariencia, tiene ciertos efectos potenciadores sobre la motilidad intestinal en los pacientes con íleo posquirúrgico. El mecanismo para este efecto no está bien comprendido, pero es probable que involucre más que un bloqueo del aumento del tono simpático.

La lidocaína ha mostrado ser un barredor de especies de oxígeno reactivos v peroxidación lipídica.

Farmacocinética

La lidocaína no es efectiva por vía oral, ya que tiene un alto efecto de primer paso. Si se dan dosis orales muy altas, ocurren signos de toxicidad (¿debido a metabolitos activos?) antes de que se alcancen niveles terapéuticos. Posterior a una dosis terapéutica en bolo IV, el inicio de acción suele ocurrir en 2 minutos y tiene una duración de 10-20 minutos. Si se comienza una infusión a velocidad constante sin un bolo IV inicial, puede llevar hasta 1 hora alcanzar niveles terapéuticos. Las inyecciones IM pueden ser aplicadas cada 1,5 horas en el perro, pero debido a que el control y el ajuste de la dosis son difíciles de llevar a cabo, deben ser reservadas para casos en los que las infusiones IV no son posibles.

Después de la inyección, la droga es redistribuida con rapidez desde el plasma hacia los órganos con alta perfusión (riñones, hígado, pulmones, corazón) y muestra una amplia distribución a través de todos los tejidos del cuerpo. Tiene una alta afinidad por la grasa y los tejidos adiposos, y se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida alfa. Se ha mencionado que, en el perro, la unión de la lidocaína con esta proteína es muy variable y dependiente de la concentración, y puede ser más alta en aquellos perros con enfermedades inflamatorias. La droga se distribuye en la leche. El volumen de distribución (Va) aparente es 4,5 L/kg en el perro.

Es metabolizada con rapidez en el hígado, a metabolitos activos (MEGX y GX). La vida media terminal de la lidocaína en las personas es 1,5-2 horas, mientras que en los perros se ha registrado un valor de 0,9 horas. La vida media de la lidocaína y del MEGX puede estar prolongada en los pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad hepática. Menos del 10% de una dosis dada por vía parenteral es excretada sin cambios en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los gatos tienden a ser más sensibles a los efectos neurológicos centrales de la lidocaína; usar con cuidado. Está contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad a los anestésicos locales de la clase amida, con grave bloqueo sinoatrial, atrioventricular o intraventricular (si no tiene un marcapasos) o con síndrome de Adams-Stokes. El uso de lidocaína en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) es controvertido. Algunos fabricantes mencionan que está contraindicada, pero varios profesionales la han usado en las personas.

La lidocaína debe ser usada con cuidado ante enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, shock, hipovolemia, grave depresión respiratoria o hipoxia notoria. Debe ser usada con cuidado también en pacientes con bradicardia o bloqueo cardíaco incompleto que presentan complejos ventriculares prematuros, a menos que la frecuencia cardíaca sea previamente acelerada. Los pacientes susceptibles al desarrollo de hipertermia maligna deben recibir lidocaína bajo control intensivo.

Cuando se prepara la lidocaína para invección intravenosa, asegurarse la concentración y no usar productos que contengan epinefrina.

Efectos adversos

A las dosis usuales, y si los niveles séricos permanecen dentro del rango terapéutico propuesto (1-5 µg/ml), la presentación de importantes efectos adversos es poco frecuente. Los efectos adversos informados con mayor frecuencia están relacionados con la dosis (nivel sérico) y son leves. Los signos neurológicos centrales incluyen somnolencia, depresión, ataxia, temblores musculares, etc. Pueden presentarse náuseas y vómitos pero, por lo general, son transitorios. Por lo común, los efectos cardíacos adversos sólo ocurren ante concentraciones plasmáticas altas y suelen estar asociados con la prolongación de los intervalos PR y QRS, y el acortamiento del intervalo QT. La lidocaína puede aumentar la frecuencia ventricular, si se usa en pacientes con fibrilación atrial. Si se da por bolo IV demasiado rápido, puede ocurrir hipotensión.

Asegurarse de no usar por vía IV el producto que contiene epinefrina.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó la lidocaína para uso sistémico como de categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas, o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la lidocaína para uso sistémico fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

La lidocaína es excretada en concentraciones aproximadamente el 40% de las encontradas en el suero y es poco probable que represente un riesgo significativo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, si los niveles séricos son superiores a 8 µg/ml se producirá toxicidad. Los signos pueden incluir ataxia, nistagmo, depresión, convulsiones, bradicardia, hipotensión y, en muy altos niveles, colapso circulatorio. Debido a que la lidocaína es metabolizada con rapidez, el cese del tratamiento o la disminución de la velocidad de infusión con el control del paciente pueden ser todo lo necesario ante signos menores. Las convulsiones o la excitación pueden ser tratadas con diazepam o un barbitúrico de acción ultracorta o corta. Los barbitúricos de acción más prolongada (por ej., pentobarbital) deben ser evitados. Cuando ocurre depresión circulatoria, tratar con la administración de líquidos, agentes vasopresores y, si es necesario, comenzar con una resucitación cardiopulmonar.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben lidocaína, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

OTROS AGENTES ANTIARRÍTMICOS (por ej., procainamida, quinidina, propranolol, fenitoína). Cuando se administran junto con lidocaína, pueden causar efectos cardíacos aditivos o antagónicos, y se puede acrecentar la toxicidad.

- CIMETIDINA. Los niveles o los efectos de la lidocaína pueden aumentar.
- FENITOÍNA. Puede aumentar el metabolismo de la lidocaína; disminuye los niveles.
- PROPRANOLOL. Los niveles o los efectos de la lidocaína pueden aumentar.
- **SUCCINILCOLINA.** Grandes dosis de lidocaína pueden prolongar la apnea inducida por la succinilcolina.

Consideraciones de laboratorio

 La lidocaína puede causar un aumento de los niveles de la creatina cinasa (CK).

Posologías

CANINOS:

- a) Bolo inicial de 2 mg/kg IV lento, hasta 8 mg/kg; o infusión IV rápida (0,8 mg/kg/minuto), y si es efectivo, mantener una infusión IV a velocidad constante de 25-80 μg/kg/ minuto (0,025-0,08 mg/kg/minuto) (Ware, 2000).
- b) Para la rápida conversión de una taquicardia ventricular inestable, incesante y que pone en peligro la vida del animal: bolo IV inicial de 1-2 mg/kg (preferiblemente en 30 segundos) y juzgar la respuesta; se pueden necesitar dosis más altas, pero rara vez se necesita administrar 4 mg/kg. Una vez determinada la efectividad, comenzar con una infusión a velocidad constante de 25-80 μg/kg/minuto. Ajustar la dosis para alcanzar la eficacia sin efectos colaterales. Para evitar los efectos adversos, la dosis total no debe exceder los 8 mg/kg en aproximadamente 1 hora. Como alternativa, se puede administrar lidocaína a 4 mg/kg, IM, pero no si hay un cuadro de shock presente. En la mayoría de los casos, los efectos se ven en 10-15 minutos y persisten durante unos 90 minutos (Moise, 2000).
- c) Para arritmias ventriculares: dosis inicial de 2-8 mg/kg, IV lenta hasta efecto mientras se hace un control electrocardiográfico; luego, administrar por infusión IV a velocidad constante a 25-75 µg/kg/minuto, comenzando con una dosis alta y disminuyéndola cuando es posible (Macintire, 2006a).

FELINOS:

CUIDADO: los gatos son muy sensibles a los efectos neurológicos centrales de la lidocaína; se debe hacer un control cuidadoso y tratar las convulsiones con diazepam.

- a) Comenzar con un bolo IV lento de 0,25-0,5 mg/kg; puede repetirse a 0,15-0,25 mg/kg en 5-20 minutos; si es efectivo, administrar por infusión IV a velocidad constante de 10-20 μg/kg/minuto (0,01-0,02 mg/kg/minuto) (Ware, 2000).
- b) 0,25-0,5 mg/kg IV lenta, con la posibilidad de repetir hasta 2 veces más, si es necesario. Si se la diluye para hacer una dosificación segura, usar una jeringa para insulina/tuberculina. Puede ser empleada como primera línea de tratamiento o después del propranolol, si fue inefectivo (Cote, 2004).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI-UCGFS)

Para las arritmias ventriculares:

- a) Comenzar con un bolo IV de 1-1,5 mg/kg. Se diferenciará entre taquiarritmias ventriculares (efectiva) y taquiarritmias supraventriculares (no efectiva). Para mantener el efecto, se requerirá una infusión IV a velocidad constante (Hilwig, 1987).
- b) 0,25-0,5 mg/kg, IV, lenta cada 5-10 minutos, hasta una dosis total de 1,5 mg/kg (Mogg, 1999).

Para el íleo posquirúrgico:

 a) Comenzar con un bolo IV de 1,3 mg/kg, seguido por una infusión IV de 0,05 mg/kg/minuto durante 24 horas (Malone, Turner y col., 1999).

Controles

- Electrocardiograma.
- Signos de toxicidad (véanse Efectos adversos y Sobredosificación).
- Si está disponible e indicado, los niveles séricos pueden ser controlados. Se considera que los niveles terapéuticos varían de 1-6 µg/ml.

Información al cliente

 Esta droga debe ser usada por vía sistémica por profesionales familiarizados con su uso y en un sitio en el que se puedan realizar los controles adecuados.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de lidocaína, un potente anestésico local y agente antiarrítmico, se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y con sabor ligeramente amargo, con un punto de fusión de 74-79 °C y un pK_a de 7,86. Es muy soluble en agua y alcohol. El pH del producto inyectable comercial está ajustado a 5-7 y el pH del producto comercial para infusión en dextrosa al 5% está ajustado a 3,5-6.

La lidocaína puede también ser conocida como: lidocaini hidrocloridum y clorhidrato de lignocaína; hay muchas marcas comerciales; una marca comercial común es *Xylocaine*® (Astra).

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad/Preparación

La lidocaína para inyección debe ser almacenada a temperaturas inferiores a 40 °C (preferiblemente entre 15 y 30 °C); evitar el congelamiento.

La lidocaína es físicamente compatible con la mayoría de las soluciones usadas por vía IV, que incluyen dextrosa al 5% en agua, solución lactada de Ringer, solución salina y las combinaciones de éstas. También es compatible con: aminofilina, tosilato de bretilio, cloruro/glucepteto/gluconato de calcio, carbenicilina disódica, succinato sódico de cloranfenicol, clorotiacida sódica, clorhidrato de cimetidina, fosfato sódico de dexametasona, digoxina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de dobutamina, sulfato de efedrina, lactobionato de eritromicina, glicopirrolato, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de hidroxicina, insulina (regular), sulfato de mefentermina, bitartrato de metaraminol, meticilina sódica, clorhidrato de metoclopramida, nitrofurantoína sódica, clorhidrato de oxitetraciclina, penicilina G potásica, pentobarbital sódico, clorhidrato de fenilefrina, cloruro de potasio, clorhidrato de procainamida, edisilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, bicarbonato de sodio, lactato de sodio, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de verapamilo y complejo vitamina B con vitamina C.

La lidocaína puede no ser compatible con dopamina, epinefrina, isoproterenol o norepinefrina, ya que requieren un pH bajo para lograr estabilidad. La lidocaína es incompatible cuando se la mezcla con ampicilina sódica, cefazolina sódica, metohexital sódico o fenitoína sódica. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

Para preparar la infusión IV usando la solución veterinaria al 2%, agregar 1 g (50 ml de la solución al 2%) en 1 litro de dextrosa al

5% en agua u otra solución compatible, con lo que se obtendrá una concentración aproximada de 1 mg/ml (1000 μg/ml). Cuando se usa 1 tubuladura guía para administración IV con microgotero (60 gotas = 1 ml), cada gota contendrá, aproximadamente, 17 μg. En los perros pequeños y en los gatos, se puede usar una solución menos concentrada para dosificar con mayor seguridad. Cuando se prepara la solución, se debe estar seguro de que no se está usando un producto que contiene epinefrina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Hay productos inyectables con lidocaína para su uso en medicina veterinaria (en perros, gatos, caballos y bovinos) como anestésico inyectable pero no están aprobados como agentes antiarrítmicos. La información acerca de su empleo en animales destinados a la producción de alimento es conflictiva; cuando se usa en estos animales, se sugiere contactar con la FARAD (véase Apéndice).

Lidocaína, clorhidrato de, (para inyección): al 2% (20 mg/ml) en frascos multidosis de 100 y 250 ml; (contiene conservantes). Dentro de los fabricantes están: Vedco, Phoenix Pharmaceutical, Aspen, AgriLabs, IVX, Butler y RXV; (Rx).

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Lidocaína, clorhidrato de (inyectable): al 0,5%, 1%, 1,5%, 2% y 4% en frascos mono y multidosis de 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml y 50 ml, ampollas con 2 y 5 ml, jeringas con cánula laringotraqueal de 5 ml y cartuchos de 1,8 ml; *Xylocaine*® y *Xylocaine MPF*® (AstraZeneca); genérico; (Rx).

Hay un producto premezclado con dextrosa al 5% en agua para infusión IV en una concentración de 2 mg/ml, 4 mg/ml y 5 mg/ml, y también inyecciones con epinefrina, líquidos tópicos, parches, ungüento, crema, loción, gel, spray y jalea.

LINCOMICINA, CLORHIDRATO DE

Lincocin®, Lincomix®

ANTIBIÓTICO LINCOSAMIDA

Consideraciones al recetar

- Antibiótico lincosamida similar a la clindamicina; de amplio espectro contra muchos anaerobios, cocos aeróbicos grampositivos, Toxoplasma, etc.
- ▶ Contraindicaciones: caballos, roedores, rumiantes, lagomorfos; hipersensibilidad a las lincosamidas.
- Cuidado ante disfunción hepática o renal; considerar la reducción de la dosis si es grave.
- Efectos adversos: gastroenteritis, dolor en el sitio de inyección si se administra IM; la administración IV rápida puede causar hipotensión y paro cardiopulmonar.
- ▶ Se distribuye en la leche; puede causar diarrea en los animales lactantes.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La lincomicina tiene formulaciones aprobadas para su uso en perros, gatos y porcinos, y para uso en combinación con otros para pollos. Debido a que por lo general la clindamicina tiene mejor absorción, es más activa y probablemente menos tóxica, ha suplantado totalmente la lincomicina para el tratamiento oral o inyectable en los pequeños animales; sin embargo, algunos veterinarios creen que la clindamicina no ofrece suficiente mejoría clínicamente sobre la lincomicina como para justificar su alto costo. Para mayor información, véanse Farmacología y Posologías.

Farmacología/Acciones

Los antibóticos lincosamida (lincomicina y clindamicina) comparten mecanismos de acción y tienen espectros de actividad similares, aunque la lincomicina suele ser menos activa contra los microorganismos susceptibles. Hay resistencia cruzada completa entre las dos drogas; ocurre una resistencia al menos parcial entre las lincosamidas y la eritromicina. Pueden actuar como bacteriostáticos o bactericidas, dependiendo de la concentración de la droga en el sitio de infección y de la susceptibilidad del microorganismo. Las lincosamidas parecen actuar uniéndose a la subunidad ribosomal 50S de las bacterias susceptibles inhibiendo, de este modo, la formación de uniones peptídicas.

La mayoría de los cocos aeróbicos grampositivos son susceptibles a las lincosamidas (Strep faecalis no lo es), incluyendo estafilococos y estreptococos. Otros microorganismos que suelen ser susceptibles incluyen: Corynebacterium diphteriae, Nocardia asteroides, Erysipelothrix y Mycoplasma spp. Las bacterias anaeróbicas que pueden ser susceptibles a la lincomicina incluyen: Clostridium perfringens, C. tetani (no C. difficile), Bacteroides (incluyendo muchas cepas de B. fragilis), Fusobacterium, Peptostreptococcus, Actinomyces y Peptococcus.

Farmacocinética

La farmacocinética de la lincomicina no ha sido estudiada en extensión en las especies veterinarias. A menos que se diga lo contrario, la siguiente información se aplica a las personas. La droga es rápidamente absorbida desde el intestino, pero sólo se absorbe el 30-40% de la dosis total. El alimento disminuye tanto la extensión como la velocidad de absorción. Los niveles séricos máximos se logran 2-4 horas después de la dosificación oral. La administración IM genera niveles máximos equivalentes al doble de los alcanzados con la dosificación oral y se producen a los 30 minutos después de la inyección.

La lincomicina se distribuye en la mayoría de los tejidos. Los niveles terapéuticos son alcanzados en hueso, líquido sinovial, bilis, líquido pleural, líquido peritoneal, piel y músculo cardíaco. Los niveles en el SNC pueden alcanzar un 40% de aquellos observados en el suero cuando las meninges están inflamadas. La lincomicina se une a las proteínas plasmáticas en un 57-72%, dependiendo de la concentración de la droga. Atraviesa la placenta y puede ser distribuida en la leche a concentraciones iguales a las encontradas en el plasma.

La lincomicina es metabolizada en parte en el hígado. La droga sin modificar y sus metabolitos son excretados en la orina, las heces y la bilis. Las vidas medias pueden ser prolongadas en pacientes con disfunción renal o hepática. La vida media de eliminación de la lincomicina es 3-4 horas en los pequeños animales.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Aunque ha habido informes de casos de administración parenteral de lincosamidas en caballos, bovinos y ovinos, se considera que su uso está contraindicado en **conejos**, hámsteres, cobayos, equinos y rumiantes, debido a que pueden ocurrir importantes efectos gastrointestinales, incluyendo la muerte.

La lincomicina está contraindicada en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o que tienen una infección preexistente por monilia.

Efectos adversos

Los efectos adversos documentados en perros y gatos incluyen gastroenteritis (vómitos, heces blandas y, con poca frecuencia, diarrea hemorrágica en los perros). Las inyecciones intramusculares causan dolor en el sitio de inyección. La administración IV rápida puede causar hipotensión y paro cardiopulmonar.

Los cerdos pueden desarrollar alteraciones gastrointestinales mientras reciben este medicamento.

Seguridad en reproducción y lactancia

La lincomicina cruza la placenta, y las concentraciones sanguíneas en el cordón equivalen al 25% de aquellas encontradas en el suero materno. El uso seguro durante la preñez no ha sido establecido pero tampoco se ha implicado la droga como causante de efectos teratogénicos.

En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la lincomicina fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Debido a que la lincomicina es distribuida en la leche, los animales lactantes de madres que reciben lincomicina pueden desarrollar diarrea.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información acerca de la sobredosis con esta droga. En los perros, dosis orales de hasta 300 mg/kg/día durante un período de hasta 1 año o la dosis parenteral de 60 m/kg/día, aparentemente, no produjeron toxicidad.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben lincomicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CICLOSPORINA. La lincomicina puede reducir los niveles.
- ERITROMICINA. Hay antagonismo in vitro cuando se la usa junto con lincomicina; es probable que el uso conjunto de estas drogas deba ser evitado.
- CAOLÍN (encontrado en varias preparaciones antidiarreicas de venta libre). Ha demostrado reducir la absorción de la lincomicina hasta en un 90% ante la administración conjunta; si es necesario el uso de ambas drogas, separar su administración por un lapso de 2 horas como mínimo.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES (por ej., pancuronio). La lincomicina posee actividad bloqueante neuromuscular intrínseca y debe ser usada con cautela con otros bloqueantes neuromusculares.

Consideraciones de laboratorio

■ Puede ocurrir un ligero aumento de las pruebas funcionales hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina). Parecería no haber una importancia clínica asociada con estos aumentos.

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) Para infecciones cutáneas y de tejidos blandos: 15,4 mg/kg oral, cada 8 horas o 22 mg/kg oral cada 12 horas. Tratamiento para la piodermia superficial: 21-42 días; para la piodermia resistente o profunda: 56 días.

Para infecciones sistémicas: 22 mg/kg, IM, SC o IV (debe ser diluida y dada por infusión a goteo lento) cada 24 horas u 11 mg/kg, IM o SC cada 12 horas durante 12 días o menos.

Para bacteriemia y sepsis: 11-22 mg/kg, IV, cada 8 horas durante 12 días o menos (Greene, Hartmann y col., 2006).

- b) Para piodermia: 20 mg/kg 2 veces por día (Halliwell, 2002).
- c) Para piodermias superficiales: 20 mg/kg, oral, cada 12 horas (White, 2007).
- d) Para piodermia: 22 mg/kg, oral, 2 veces por día; bueno para la primera presentación de piodermias (Logas, 2005b).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

 a) Para las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos: 11 mg/kg, IM, cada 12 horas o 22 mg/kg cada 24 horas. Tratamiento durante 12 días o menos.

Para infecciones sistémicas: 15 mg/kg, oral, cada 8 horas o 22 mg/kg, oral, cada 12 horas. Tratamiento durante 12 días o menos (Greene, Hartamann y col., 2006).

HURONES:

Para infecciones susceptibles:

a) 10-15 mg/kg, oral, 3 veces por día; 10 mg/kg, IM, 2 veces por día (Williams, 2000).

PORCINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para la neumonía micoplásmica (M. hyopneumoniae): 200 g por cada tonelada de alimento durante 21 días u 11 mg/kg, IM, 1 vez por día (Amass, 1999).
- b) 11 mg/kg, IM, 1 vez por día durante 3-7 días; o agregarlo al agua de bebida a razón de 250 mg/3,8 L (en promedio, 8,36 mg/kg/día) (Instrucciones en el prospecto del producto; Lincocin® - Upjohn).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos, en particular graves diarreas.

Información al cliente

 Los clientes deben ser instruidos para informar al veterinario la presentación de diarrea grave, prolongada o hemorrágica.

Química/Sinónimos

La lincomicina es un antibiótico obtenido a partir de cultivos de *Streptomyces lincolnensis*, disponible en el mercado como clorhidrato monohidrato. Se presenta como un polvo cristalino blancoblanquecino libremente soluble en agua. El polvo puede tener un olor suave y tiene un p K_a de 7,6. El producto comercial inyectable

tiene un pH de 3-5,5 y se presenta como una solución transparente a ligeramente amarillenta.

La lincomicina también puede ser conocida como: U-10149, NSC-70731, Anbycin®, Frademicina®, Fredcina®, Linco®, Lincocin®, LincoMed®, Lincomix®, Linco-Ped®, Lincono® y Macrolin®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas, las tabletas y el polvo soluble de lincomicina deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases herméticos. Los productos inyectables deben ser almacenados a temperatura ambiente; evitar el congelamiento.

El clorhidrato de lincomicina inyectable es físicamente compatible, durante al menos 24 horas, con las siguientes soluciones para infusión IV y drogas: dextrosa al 5% en agua, dextrosa al 5% en cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 10% en agua, cloruro de sodio al 0,9%, solución de Ringer, sulfato de amikacina, cefalotina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de cimetidina, citarabina, heparina sódica, penicilina G potásica/sódica (sólo durante 4 horas), sulfato de polimixina B, clorhidrato de tetraciclina y complejo de vitamina B con vitamina C.

Las siguientes drogas son físicamente incompatibles cuando se mezclan con lincomicina, hay datos conflictivos o la compatibilidad depende de la concentración y/o del tiempo: ampicilina sódica, carbenicilina disódica, meticilina sódica y fenitoína sódica. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Lincomicina oral (tabletas): 100 mg, 200 mg y 500 mg; *Lincocin*® (Pharmacia); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

Lincomicina (solución oral): 50 mg/ml en frascos goteros de 20 ml; *Lincocin*® *Aquadrops* (Pharmacia); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

Lincomicina (inyectable estéril): 100 mg/ml en frascos de 20 ml; Lincocin® (Pharmacia); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

Lincomicina (inyectable estéril): 25 mg/ml, 100 mg/ml y 300 mg/ml en frascos de 100 ml. Aprobado para su uso en cerdos. El tiempo de retiro previo a faena (cuando se usa en la forma autorizada) = 48 horas. *Lincocin*® *Sterile Solution* (Pharmacia y Upjohn); *Lincomix*® *Injectable* (Pharmacia); *LincoMed*® (Bimeda); genérico; (productos de venta libre).

Hay varias combinaciones con lincomicina para agregar al agua/alimento para su uso en cerdos y/o pollos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Lincomicina (cápsulas): 500 mg (como clorhidrato); Lincocin® (Upjohn); (Rx).

Lincomicina (inyectable): 300 mg (como clorhidrato)/ml en frascos de 2 y 10 ml; *Lincocin*® (Upjohn), (Rx).

LIOTIRONINA SÓDICA

Cytomel®, Triostat®

HORMONA TIROIDEA

Consideraciones al recetar

- ▶ Forma de T₃ (hormona tiroidea activa) usada para el hipotiroidismo, en particular en animales que no responden a la T₄.
- Duración de efecto más corta que la levotiroxina.
- ▶ Contraindicaciones: infarto miocárdico agudo, tirotoxicosis o insuficiencia adrenal no tratada.
- Cuidado en el hipoadrenocorticismo concurrente (tratado), enfermedad cardíaca, diabetes o gerontes.
- ▶ Efectos adversos: sólo asociados con sobredosis (taquicardia, polifagia, poliuria/polidipsia, excitabilidad, nerviosismo y jadeo excesivo); algunos gatos pueden parecer apáticos.
- ▶ Interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

Debido a su duración de acción más corta, la liotironina no suele se considerada como la droga de primera elección para el tratamiento del hipotiroidismo. Con poca frecuencia, los animales que no responden a la levotiroxina pueden hacerlo a la liotironina.

Farmacología/Acciones

Las hormonas tiroideas afectan la velocidad de muchos procesos fisiológicos, que incluyen: metabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos, aumento de la síntesis proteica, aumento de la gluconeogénesis y promoción de la movilización y la utilización de los depósitos de glucógeno. Las hormonas tiroideas también aumentan el consumo de oxígeno, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y volumen minuto, la volemia, la actividad del sistema enzimático y el crecimiento y la madurez. La hormona tiroidea tiene particular importancia en el adecuado desarrollo del sistema nervioso central. Si bien el mecanismo exacto por el cual las hormonas tiroideas ejercen sus efectos no están bien claros, se sabe que actúan (principalmente la triyodotironina) a nivel celular.

En las personas, la triyodotironina (T_3) es la principal hormona responsable de la actividad tiroidea. Aproximadamente, el 80% de la T_3 encontrada en los tejidos periféricos deriva de la tiroxina (T_4) , que es la principal hormona liberada por la tiroides.

Farmacocinética

En los perros, los niveles plasmáticos máximos de liotironina se producen a las 2-5 horas posteriores a la administración oral. La vida media plasmática es, aproximadamente, 5-6 horas. En contraste con la levotiroxina, se cree que la liotironina es absorbida casi por completo por los perros y no se ve afectada por el contenido del estómago, cambios en la flora intestinal, etc.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La liotironina (y otras hormonas tiroideas) está contraindicada en los pacientes con infarto agudo de miocardio, tirotoxicosis o insuficiencia adrenal no tratada. Debe ser usada con cuidado y en dosis inicial inferior en los pacientes con hipoadrenocorticismo concurrente (tratado), enfermedad cardíaca, diabetes, o en gerontes.

Efectos adversos

Cuando se administra en la dosis apropiada a pacientes que requieren hormona tiroidea de remplazo, no debería haber efectos adversos asociados con el tratamiento. Para los efectos adversos asociados con la sobredosis, véase más adelante.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica esta droga como de categoría A para su uso durante el embarazo. (Estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los siguientes trimestres.)

Mínimas cantidades de hormonas tiroideas son excretadas en la leche y no deberían afectar de manera adversa a las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis crónica producirá signos de hipertiroidismo, que incluyen taquicardia, polifagia, poliuria/polidipsia, excitabilidad, nerviosismo y excesivo jadeo. La dosis debe ser reducida y/o temporalmente suspendida hasta que los signos desaparezcan. Algunos gatos (¿10%?) pueden exhibir signos de hipertiroidismo apático (languidez, anorexia, etc.).

La sobredosis masiva aguda puede producir signos que se parecen a una "tormenta" tiroidea. Después de la ingestión oral, se debe ejecutar el tratamiento para reducir la absorción de la droga por medio de protocolos estándares (vómitos o lavado gástrico, catárticos, carbón) a menos que estén contraindicados por el estado del paciente. El tratamiento es de sostén y sintomático. Puede ser necesario administrar oxígeno, ventilación artificial, glucósidos cardíacos, beta bloqueantes (por ej., propranolol), líquidos, dextrosa y antipiréticos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben liotironina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS/TETRACÍCLICOS. Aumento del riesgo para la estimulación del SNC y de arritmias cardíacas
- AGENTES ANTIDIABÉTICOS (insulina, agentes orales). La levotiroxina puede aumentar los requerimientos de la insulina y de otros agentes antidiabéticos orales.
- COLESTIRAMINA. Puede reducir la absorción de liotironina; separar la administración de estos productos por 4 horas.
- DIGOXINA. Posibilidad de reducir los niveles de digoxina.
- KETAMINA. Puede causar taquicardia e hipertensión.
- SIMPATICOMIMÉTICOS (epinefrina, norepinefrina, etc.). La levotiroxina puede potenciar los efectos.
- WARFARINA. Las hormonas tiroideas aumentan el catabolismo de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, lo que puede aumentar los efectos anticoagulantes en los pacientes tratados con warfarina.

Consideraciones de laboratorio

Las siguientes drogas pueden tener efectos sobre las pruebas de función tiroidea; evaluar los resultados en correspondencia:

■ **EFECTOS SOBRE LA T**₄ **SÉRICA**: aminoglutetimida ↓, esteroides anabólicos/andrógenos ↓, drogas antitiroideas (PTU, metimazol) ↓, asparaginasa ↓, b arbitúricos ↓, corticosteroides ↓, danazol ↓, diazepam ↓, estrógenos ↑ (**Nota**: los estrógenos pueden no tener efectos sobre las concentraciones de T₃ o T₄ caninas), fluoroura-

cilo \uparrow , heparina \downarrow , insulina \uparrow , carbonato de litio \downarrow , mitotano (o,p-DDD) \downarrow , nitroprúsido \downarrow , fenilbutazona \downarrow , fenitoína \downarrow , propranolol \uparrow , salicilatos (en altas dosis) \downarrow y sulfonilureas \downarrow .

- EFECTOS SOBRE LAT, SÉRICA: drogas antitiroideas (PTU, metimazol) ↓, barbitúricos ↓, corticosteroides ↓, estrógenos ↑, fluorouracilo ↑, heparina , carbonato de litio , fenitoína , propranolol ↓, salicilatos (en altas dosis) ↓ y tiacidas ↑.
- EFECTOS SOBRE LA RESINA DE CAPTACIÓN DE T₃: esteroides anabólicos/andrógenos ↑, drogas antitiroideas (PTU, metimazol) ↓, asparaginasa ↑, corticosteroides ↑, danazol ↑, estrógenos ↓, fluorouracilo ↓, heparina ↑, carbonato de litio ↓, fenilbutazona ↑ y salicilatos (en altas dosis) ↑.
- EFECTOS SOBRE LA TSH SÉRICA: aminoglutetimida ↑, drogas antitiroideas (PTU, metimazol) ↑, corticosteroides ↓, danazol ↓ y carbonato de litio ↑.
- EFECTOS SOBRE EL ÍNDICE DE TIROXINA LIBRE: drogas antitiroideas (PTU, metimazol) ↓, barbitúricos ↓, corticosteroides ↓, heparina ↑, carbonato de litio ↓ y fenilbutazona ↓.

Posologías

CANINOS:

Para el hipotiroidismo:

- a) En un comienzo, 4-6 μg/kg, oral, cada 8 horas. Algunos perros pueden requerir una menor frecuencia de dosificación (Nelson, 1989b).
- b) Cuando se sospecha mala absorción de la levotiroxina: 4-6 µg/kg cada 8 horas (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2000).

FELINOS:

Para el hipotiroidismo:

 a) En un comienzo: 4,4 μg/kg, oral, 2-3 veces por día (Feldman y Nelson, 1987d).

Controles

Similar a la levotiroxina, pero los niveles de T₄ permanecerán bajos. Cuando se controlen los niveles de T₃, tomar la muestra de suero justo antes de la dosis y 2-4 horas posadministración.

Información al cliente

- Los clientes deben ser instruidos acerca de la importancia de seguir las instrucciones del tratamiento.
- También deben hacer una revisión de los signos que puedan ser vistos ante una exagerada suplementación tiroidea.

Química/Sinónimos

La liotironina sódica, una sal sódica sintética de la hormona T_3 de presentación natural, es un polvo cristalino inodoro y con un ligero color canela. Es muy poco soluble en agua y apenas soluble en alcohol. Cada 25 µg de liotironina, equivalen aproximadamente, a 60-65 mg (1 gramo) de tiroglobulina o de tiroides desecada, y 100 µg o menos de levotiroxina.

La liotironina sódica también puede ser conocida como: T_3 , T_3 tironina sódica, L-triyodotiromina, L-triyodotironina sódica, liotironinum natricum, liotironina sódica, l-tri-yodotironina sódica, 3,5,3'-tri-yodo-L-tironina sódica, Cynomel®, Cytomel®, Dispon®, Neo-Tiroimade®, T_3 ®, Tertroxin®, Thybon®, Thyrotardin N®, T_3 -Tre®, T_3 0 Triiodothyronine Injection®, T_3 0 Triyotan® y T_3 1 Triyotex®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La liotironina en tabletas debe ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases herméticos.

El producto inyectable debe ser almacenado en la heladera (2-8 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Liotironina sódica (tabletas): 5 μg, 25 μg y 50 μg; Cytomel® (Monarch); (Rx).

Liotironina sódica (inyectable): 10 µg/ml en frascos de 1 ml; Triostat® (Monarch); Liothyronine Sodium (X-Gen); (Rx).

LISADO ESTAFILOCÓCICO

Staphage Lysate (SP)®, SPL

INMUNOESTIMULANTE

Consideraciones al recetar

- Inmunoestimulante inyectable usado para el tratamiento de perros con piodermias estafilocócicas idiopáticas recurrentes.
- ▶ Puede causar hipersensibilidad (local o sistémica).

Usos/Indicaciones

El lisado estafilocócico está autorizado para el tratamiento de la piodermia canina y la hipersensibilidad estafilocócica relacionada, o con infecciones cutáneas polimicrobianas con un componente estafilocócico. Los dermatólogos veterinarios usan este lisado con mayor frecuencia para el tratamiento de las piodermias estafilocócicas idiopáticas recurrentes en combinación (al menos al inicio) con un antibiótico apropiado.

Farmacología/Acciones

El lisado estafilocócico en apariencia, favorece la inmunidad mediada por células. Estimula la producción del factor de necrosis tumoral, interleucina-6, interleucina-gamma e interferón-gamma.

Farmacocinética

No se encontró información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El prospecto hace mención a que "no hay contraindicaciones conocidas para el uso de SPL®, excepto que en los pacientes muy alérgicos puede estar indicada la aplicación de dosis desensibilizantes". Sin embargo, usar con mucho cuidado (si es que se lo debe usar) en los pacientes con reacciones de hipersensibilidad sistémica previa a la droga o reacciones de hipersensibilidad documentada a los productos derivados de la carne (el producto contienen caldo para infusión de corazón no filtrado).

Evitar la administración de dosis posteriores en el mismo sitio de invección.

El producto no contiene conservantes, por lo que debe ser manejado en forma aséptica. Se recomienda usar todo el contenido una vez abierto el frasco.

Efectos adversos

Los efectos adversos para el uso del lisado estafilocócico incluyen reacciones posvacunales (fiebre, malestar, etc.) y reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, picazón, tumefacción) que pueden presentarse en 2-3 horas posteriores a la aplicación y persistir hasta 3 días. Si estos efectos son excesivos, los fabricantes recomiendan reducir la dosis.

Las reacciones de hipersensibilidad sistémica parecen ocurrir muy de vez en cuando. Los signos podrían incluir debilidad, vómitos, diarrea, grave picazón, ventilación rápida y/o fatiga/ languidez. Si ocurre una reacción anafiláctica, efectuar el tratamiento de sostén correspondiente; el fabricante recomienda la administración de epinefrina y atropina como antídotos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los estudios llevados a cabo en ratas y conejos demostraron ausencia de deterioro de la fertilidad o de daño fetal.

No se encontró información acerca de la seguridad de su uso durante la lactancia, pero es poco probable que sea un punto a considerar.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica. Más allá del aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad local o sistémica, la morbilidad significativa parece poco probable.

Interacciones medicamentosas

■ DEPRESORES DE LA INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS (por ej., corticosteroides, ciclosporina). Estas drogas pueden reducir la eficacia del lisado estafilocócico.

Consideraciones de laboratorio

No hay interacciones significativas a considerar.

Posologías

CANINOS:

a) Para las indicaciones autorizadas: en pacientes muy alérgicos: efectuar una prueba cutánea con 0,05-0,1 ml por vía intradérmica. Tratamiento: en un comienzo, 0,2 ml SC y luego incrementar la dosis con aumentos de 0,2 ml 1 vez por semana hasta alcanzar 1 ml (un total de 5 aplicaciones). Luego, continuar con 1 ml, SC, por semana durante, aproximadamente, 10-12 semanas.

Para pacientes no alérgicos: 0,5 ml, SC, 2 veces por semana durante 10-12 semanas; luego, 0,5-1 ml cada 1-2 semanas.

Se recomienda la administración concomitante de un antibiótico durante las primeras 4-6 semanas.

La dosis máxima debe ser disminuida en los perros de pequeña talla y puede ser aumentada con cuidado, si es necesario, en los perros grandes hasta 1,5 ml. Esta dosis es sostenida hasta que se demuestre mejoría; luego se puede prolongar de manera gradual el intervalo entre aplicaciones hasta alcanzar el intervalo más largo que mantenga un control clínico adecuado (Información en el prospecto del producto; Staphage Lysate (SPL)® - Delmont Labs).

b) Para la piodermia recurrente idiopática: dar 0,5 ml, SC, 2 veces por semana durante 10-12 semanas y luego disminuir hasta efecto. Rara vez es necesario este agente porque, en la mayoría de los casos, se puede identificar y tratar una causa subyacente (Gram, 2005).

Controles

- Eficacia clínica.
- Reacciones locales y sistémicas (véase Efectos adversos).

Información al cliente

- Este medicamento debe ser idealmente administrado en la práctica veterinaria en un lugar apto para el correspondiente tratamiento por si ocurriese un importante efecto adverso (por ej., anafilaxis).
- Informar al veterinario sobre cualquier efecto adverso observado (por ej., efecto local en el sitio de inyección, picazón, cambio en la conducta o en el nivel de actividad, ventilación dificultosa o inexplicablemente rápida, vómitos, diarrea).

Química/Sinónimos

El SPL es preparado a partir del lisado de cultivos de *Staphylococcus aureus* (tipos serológicos de Cowan I y III; cepas humanas) por medio de un bacteriófago estafilocócico. Los recuentos celulares prelisados (120-180 UFC/ml) son usados para estandarizar el producto; la ultrafiltración alcanza la esterilidad bacteriológica. La solución preparada contiene componentes de *Staphylococcus aureus* (extractos de proteína A), bacteriófagos y caldo de corazón bovino no filtrado.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El SPL debe ser almacenado en heladera (2-7 °C); no congelarlo. Los frascos y las ampollas no abiertos y almacenados en la forma apropiada tienen una fecha de vencimiento promedio de un año posterior a la fecha de envasado. El producto no contiene conservantes y debe ser manejado asépticamente. Se recomienda usar todo el contenido del frasco una vez que éste es abierto. No usar si el contenido está turbio.

No mezclar con otras drogas o soluciones antes de la administración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Lisado estafilocócico (serotipos I y III): ampollas de 1 ml (caja con 10 ampollas) y frascos multidosis de 10 ml (no tiene conservantes y el fabricante recomienda utilizar todo el contenido al ser abierto); *Staphage Lysate (SPL)*® (Delmont Labs); (producto biológico de venta libre).

Nota: este producto es un compuesto biológico autorizado por la USDA, pero no por la FDA.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

LISINA L-LISINA

AMINOÁCIDO (producto nutricional)

Consideraciones al recetar

- Aminoácido que puede ser efectivo para suprimir la infección por herpesvirus felino I en gatos.
- ▶ La presentación de efectos adversos es poco probable, si se administra con alimento.
- Se requiere tratamiento prolongado.

Usos/Indicaciones

La lisina puede ser efectiva para la supresión de infecciones por herpesvirus felino tipo 1 en gatos.

Farmacología/Acciones

La lisina es un aminoácido que parecería competir con la arginina para la incorporación en muchos herpesvirus. Se cree que la arginina es requerida para la producción de partículas virales infecciosas; cuando la lisina es incorporada, el virus se vuelve menos infectivo.

Farmacocinética

No se encontró información específica.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No hay contraindicaciones específicas.

Efectos adversos

Los efectos adversos son poco probable cuando la droga se mezcla con alimento. Los pacientes (personas) que toman lisina se han quejado, en ocasiones, de dolor abdominal y diarrea; se comunicó el desarrollo de nefritis tubulointersticial en un paciente.

Seguridad en reproducción y lactancia

La lisina no mostró producir efectos teratogénicos cuando se administra a ratas preñadas, aunque la seguridad no ha sido establecida en otras especies.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable una toxicidad significativa. Pueden ocurrir efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben lisina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ARGININA. Puede anular los efectos antiherpesvirus de la lisina.
- CALCIO ORAL. El uso concomitante con suplementos cálcicos puede aumentar la absorción de calcio a través del intestino y disminuir la pérdida de calcio por la orina.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron datos a considerar.

Posologías

CANINOS:

Para prevenir o reducir las infecciones oculares por herpesvirus felino:

- a) 500 mg, oral, 2 veces por día, de por vida (Glaze, 2002).
- b) 500 mg por día, mezclado con el alimento (Nasisse, 2002).
- c) 250 mg, oral, 2 veces por día (Powell 2002; August, 2007). Como tratamiento adyuvante para las infecciones dermatológicas por herpesvirus felino:
- a) 250 mg, oral, 2 veces por día (Griffies, 2002).
- b) 250 mg, oral, 1 a 2 veces por día (Boord, 2002).

Controles

No se requieren controles específicos para la administración de lisina, excepto los necesarios para chequear la infección por herpes en el paciente.

Información al cliente

La lisina es más fácil de administrar aplastando las tabletas o vaciando las cápsulas para mezclar el producto con el alimento.

- Los clientes deben comprender que la lisina no cura la infección, sino que ayuda a controlarla (reduce la gravedad y la frecuencia), y se puede requerir un tratamiento de por vida.
- Cuando se compra, evitar los productos que contienen propilenglicol.

Química/Sinónimos

La lisina, un aminoácido alifático cuyo nombre químico es ácido L-2,6-diaminohexanoico, tiene un peso molecular de 146,2. Puede estar comercialmente disponible como sales de acetato o clorhidrato, o también como base.

La lisina también puede ser conocida como: L-lisina, L-Lysine Powder-Pure®, Lys, K, Enisyl®, Incremin® y Viralys®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que se especifique lo contrario en el prospecto, la lisina debe ser almacenada a temperatura ambiente en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Nota: hay muchos productos que contienen lisina como uno de muchos ingredientes. Los siguientes son los encontrados para uso veterinario en los que la lisina es el único ingrediente activo:

L- lisina (en gel): 250 mg/1,25 ml; *Viralys® Gel* (Vet Solutions); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en gatos y gatitos. L-lisina (en polvo): como base palatable, aproximadamente 250 mg por cucharada-medida; *Viralys® Powder* (Vet Solutions); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en gatos y gatitos.

L-Lisina (en polvo para agregar al alimento): en jarras de 480 g y baldes de 2,25 kg; L-*Lysine Powder-Pure*® (AHC); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

L- Lisina (tabletas y cápsulas): 312 mg, 334 mg, 500 mg y 1000 mg; Enisyl® (Person y Covey); genérico; (producto de venta libre).

La lisina es considerada como un nutriente en los EE. UU. y, por lo tanto, está eximido de los requerimientos de aprobación de la FDA. Hay muchos productos disponibles, incluyendo tabletas y cápsulas que, por lo general, varían en concentraciones de 250 a 1000 mg. También hay productos combinados.

LISINOPRIL

Prinivil®, Zestril®

INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (inhibidor de la ECA)

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor de la ECA, usado principalmente como vasodilatador en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o la hipertensión; también puede ser beneficioso en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica o en las nefropatías perdedoras de proteínas.
- Puede ser menos costoso que otros inhibidores de la ECA y, posiblemente, pueda ser dosificado I vez por día.
- No hay tanta información disponible ni experiencia en perros o gatos como con el enalapril.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a los inhibidores de la ECA.
- Cuidado: insuficiencia renal (puede ser necesario reducir la dosis), pacientes con hiponatremia, insuficiencia coronaria o cerebrovascular, anormalidades hematológicas preexistentes o una enfermedad vascular del colágeno (por ej., lupus eritematoso sistémico).
- Efectos adversos: alteraciones gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea); podrían ocurrir debilidad, hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia.

Usos/Indicaciones

El principal uso del lisinopril en la medicina veterinaria actual es como vasodilatador en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o hipertensión. Estudios recientes han demostrado que los inhibidores de la ECA, en particular cuando se usan junto con furosemida, mejoran la calidad de vida de los perros con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no está claro si tiene algún efecto significativo en el tiempo de sobrevida. El lisinopril también puede ser beneficioso en el tratamiento de los efectos asociados con enfermedad cardíaca valvular (regurgitación mitral) y derivaciones vasculares de izquierda a derecha. Se lo está investigando como tratamiento adyuvante en la insuficiencia renal crónica y en las nefropatías perdedoras de proteínas.

El lisinopril puede tener ventajas sobre otros inhibidores de la ECA por el hecho de que se lo puede administrar 1 vez por día y es menos costoso. Las desventajas son que sólo está disponible en formulaciones aprobadas para uso humano y hay mucha menor cantidad de información publicada sobre su empleo (eficacia, seguridad, dosificación) en las especies veterinarias.

Farmacología/Acciones

A diferencia del enalapril, el lisinopril no necesita ser convertido en el hígado a un metabolito activo. El lisinopril impide la formación de angiotensina II (un potente vasoconstrictor) compitiendo con la angiotensina I por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Esta enzima tiene mucha más afinidad por el lisinopril que por la angiotensina I. Debido a que las concentraciones de angiotensina II están disminuidas, la secreción de aldosterona se reduce en el plasma y la actividad de la renina

plasmática aumenta. El lisinopril tiene una mayor afinidad por la ECA que el enalapril o el captopril.

Los efectos cardiovasculares del lisinopril en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva incluyen disminución de la resistencia periférica total, la resistencia vascular pulmonar, las presiones arterial media y del atrio derecho, y la presión de encaje capilar pulmonar; la frecuencia cardíaca está disminuida o sin cambios; y se observa un aumento del índice cardíaco y del volumen minuto, descarga sistólica y tolerancia al ejercicio. El flujo sanguíneo renal puede estar aumentado con pocos cambios en el flujo sanguíneo hepático. En los animales con enfermedad glomerular, es probable que los inhibidores de la ECA disminuyan la proteinuria y ayuden a preservar la función renal.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad del lisinopril varía entre el 25 y el 50%, y los niveles máximos ocurren unas 4 horas después de la administración. El lisinopril es mal distribuido en el SNC. No se sabe si ingresa en la leche materna pero sí cruza la placenta. Las vidas medias están aumentadas en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva grave. La duración de la acción en perros es 24 horas, pero los efectos tienden a caer con el tiempo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El lisinopril está contraindicado en pacientes que han manifestado hipersensibilidad a los inhibidores de la ECA. Debe ser usado con cuidado y supervisión cercana en pacientes con insuficiencia renal y puede ser necesario reducir la dosis.

El lisinopril debe ser usado con cautela en aquellos pacientes con hiponatremia o depleción de sodio, insuficiencia coronaria o cerebrovascular, anormalidades hematológicas preexistentes o enfermedades vasculares del colágeno (por ej., lupus eritematoso sistémico). Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave deben ser controlados muy de cerca durante el inicio del tratamiento.

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos del lisinopril en los perros es similar al de otros inhibidores de la ECA, e incluyen principalmente alteraciones gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea). Podrían observarse tos, debilidad, hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia. Debido a la falta de un grupo sulfidrilo (a diferencia del captopril), hay menos probabilidades de que ocurran reacciones inmunomediadas, pero se ha documentado el desarrollo de erupciones cutáneas, neutropenia y agranulocitosis en personas.

Seguridad en reproducción y lactancia

El lisinopril cruza la placenta. Las altas dosis en roedores han causado disminución del peso fetal y aumentos en las tasas de muerte fetal y materna; no se han documentado efectos teratogénicos.

La actual recomendación en medicina humana es suspender la administración de los inhibidores de la ECA tan pronto como se detecta el embarazo. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso en el primer trimestre del embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) La FDA clasificó esta droga como categoría D para su uso durante el segundo y tercer trimestre de la gestación. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

Se desconoce si el lisinopril es excretado en la leche; usar con cuidado.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hubo 598 exposiciones al lisinopril informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De mas, 555 casos fueron perros, de los cuales 22 mostraron signos clínicos, y los restantes casos fueron 41 gatos y 2 aves, ninguno de los cuales mostró signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron letargo, taquicardia, vómitos, hipersalivación e hipotensión.

En situaciones de sobredosis, la principal preocupación es la hipotensión; el tratamiento de sostén con la expansión de volumen con solución salina normal es lo que se recomienda para corregir la presión sanguínea. Debido a la extensa duración de acción de la droga, se pueden requerir control y tratamiento prolongados. Las sobredosis recientes deben ser manejadas con protocolos de vaciamiento intestinal cuando sean requeridos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo lisinopril, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES ANTIDIABÉTICOS (insulina, agentes orales). Posible aumento del riesgo para hipoglucemia; se recomienda un mayor control.
- DIURÉTICOS (por ej., furosemida, hidroclortiacida). Posible aumento de los efectos hipotensivos; algunos veterinarios recomiendan reducir la dosis de furosemida en un 25-50% cuando se agrega un inhibidor de la ECA al tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (por ej., espironolactona, triamtereno). Aumento de los efectos hiperpotasémicos; se recomienda aumentar los controles sobre el nivel sérico de potasio.
- OTROS AGENTES HIPOTENSORES. Posible aumento del efecto hipotensor.
- LITIO. Posible aumento del nivel sérico de litio; se requiere un mayor control.
- AINE. Pueden reducir los efectos antihipertensivos o hemodinámicos positivos del enalapril; pueden aumentar el riesgo de reducción de la función renal.
- SUPLEMENTOS CON POTASIO. Aumento del riesgo de la hiperpotasemia.

Consideraciones de laboratorio

■ Los inhibidores de la ECA pueden causar una disminución reversible de la localización y la excreción del yodohipurato sódico 1123/1134 o de la imagen renal obtenida por el pententato de tecnecio Tc99 en el riñón afectado en pacientes con estenosis de la arteria renal, lo que puede conducir a una confusión en la interpretación de la prueba.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca:

- a) 0,5 mg/kg, oral, cada 12-24 horas (Ware y Keene, 2000).
- b) Por lo general, se usa 1 dosis de 0,5 mg/kg, oral, 1 vez al día (cada 24 horas); 1 dosis de 0,25-0,5 mg/kg oral cada 12 horas o 1 mg/kg, oral, 1 vez por día puede ser más efectiva, pero se necesitan más estudios para determinar las dosis efectivas clínicas (Kittleson, 2000).
 - 0,5 mg/kg, oral, cada 24 horas (Fuentes, 2003).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca: a) 0,25-0,5 mg/kg, oral, 1 vez por día (Fox, 2000).

Controles

- Signos clínicos de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Niveles séricos de electrólitos, creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo, y de las proteínas en orina.
- Hemograma completo (con recuento diferencial) a intervalos periódicos.
- Presión sanguínea (si se está tratando una hipertensión o si se presentan signos asociados con hipotensión).

Información al cliente

- No detener en forma abrupta el tratamiento ni reducir la dosis sin la guía del veterinario.
- Contactar con el veterinario si los vómitos o la diarrea persisten o son graves, o si el estado general del animal se deteriora.

Ouímica/Sinónimos

El lisinopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidor de la ECA) para uso oral, activo en forma directa y no una prodroga como el enalapril. Se presenta como un polvo cristalino blanco. Un miligramo es soluble en 10 ml de agua o 70 ml de metanol. Es casi insoluble en alcohol, cloroformo o éter.

El lisinopril puede también ser conocido como: L-154826, lisinoprilum y MK-521; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de lisinopril deben ser almacenadas a temperatura ambiente en envases herméticos, a menos que el fabricante indique otra cosa.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Lisinopril (tabletas): 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg; Prinivil® (Merk); Zestril® (AstraZeneca); genérico; (Rx).

También está disponible en combinaciones de dosis fijas de lisinopril e hidroclorotiacida.

LISODREN - Véase Mitotano

LOMUSTINA (CCNU)

CeeNu®

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico que suele ser usado para neoplasias en el SNC, mastocitomas o como agente de rescate para el linfosarcoma.
- Cautela (riesgo vs beneficio): anemia, mielosupresión, deterioro de la función pulmonar, infección actual, deterioro de la función renal, sensibilidad a la lomustina, o pacientes que han recibido quimioterapia o radioterapia previa.
- ▶ Efectos adversos: efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea), estomatitis, alopecia, desepitelización corneal y, rara vez, toxicidad renal, hepatotoxicidad e infiltrado o fibrosis pulmonar. Los más graves incluyen: mielosupresión (anemia, trombocitopenia, leucopenia); los nadires en los perros suelen ocurrir 1-3 semanas después del tratamiento.
- ▶ Teratogénico.

Usos/Indicaciones

La lomustina puede ser útil en el tratamiento adyuvante de las neoplasias del SNC, los linfomas y los mastocitomas en perros y gatos.

Farmacología/Acciones

Si bien el mecanismo de acción de la lomustina no es totalmente comprendido, se cree que actúa como un agente alquilante; sin embargo, otros mecanismos como la carbamoxilación y la modificación de la proteína celular también pueden estar involucradas; los efectos netos son la inhibición de la síntesis de ADN y ARN. La lomustina es inespecífica de fase de ciclo celular.

Farmacocinética

La lomustina se absorbe con rapidez y en forma extensa desde el tracto gastrointestinal, y ocurre cierto grado de absorción después de la administración tópica. La lomustina o sus metabolitos activos son ampliamente distribuidos en el cuerpo. Si bien la lomustina no se detecta en el líquido cefalorraquídeo, sus metabolitos activos se presentan en concentraciones sustanciales. Es metabolizada extensamente en el hígado, tanto a metabolitos activos como inactivos, los cuales luego son eliminados sobretodo en la orina. La vida media de la lomustina en las personas es muy corta (alrededor de 15 minutos), pero su actividad biológica es significativamente más prolongada debido a los mayores tiempos de eliminación de los metabolitos activos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La lomustina sólo debe ser usada cuando sus posibles beneficios superan los riesgos ante las siguientes condiciones: anemia, mielo-supresión, deterioro de la función pulmonar, infección actual, deterioro de la función renal, sensibilidad a la lomustina, o en pacientes que han recibido quimio o radioterapia previa.

Efectos adversos

Los efectos adversos más importantes son la mielosupresión (anemia, trombocitopenia, leucopenia) y hepatotoxicidad. En los

perros, los nadires correspondientes al hemograma ocurren, por lo general, 1-6 semanas después de haber comenzado el tratamiento. En esta especie, la lomustina puede causar una hepatotoxicidad tardía irreversible crónica relacionada con la dosis acumulativa (Kristal, Rassnick y col., 2004). Hay algunos informes anecdóticos que hacen mención que la S-adenosilmetionina está siendo usada con éxito en el tratamiento de la hepatotoxicidad inducida por lomustina. Otros posibles efectos adversos incluyen efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea), estomatitis, alopecia, desepitelización corneal y, rara vez, toxicidad renal e infiltrados o fibrosis pulmonar.

Puede ocurrir resistencia cruzada entre la lomustina y la carmustina.

Seguridad en reproducción y lactancia

La lomustina es teratógena en los animales de laboratorio. Usar sólo durante la gestación cuando los beneficios para la madre superan los riesgos para las crías. La lomustina puede suprimir la función gonadal. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

La lomustina y sus metabolitos se han detectado en la leche. Los cachorros lactantes deben recibir un sustituto lácteo cuando la perra está recibiendo lomustina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica. Debido a la posible toxicidad de la droga, la sobredosis debe ser tratada en forma agresiva por medio de protocolos de vaciamiento intestinal cuando sea posible. Para más información, dirigirse a un centro de control de intoxicación animal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben lomustina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTRAS DROGAS INMUNOSUPRESORAS (por ej., azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides). Su uso con otros inmunosupresores puede aumentar los riesgos de infección.
- OTROS MIELOSUPRESORES (por ej., cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina). El principal punto de interés con la lomustina es su uso concomitante con otras drogas también mielosupresoras, incluyendo muchos de los otros antineoplásicos y otros mielosupresores. La mielosupresión puede ser aditiva.
- VACUNAS A VIRUS VIVO. Las vacunas a virus vivo deben ser usadas con cuidado (si es que deben ser usadas) durante el tratamiento con lomustina.

Posologías

Para mayor información sobre el uso de la lomustina como parte de protocolos de quimioterapia, véanse los protocolos encontrados en el Apéndice u otros protocolos/posologías en numerosas referencias, que incluyen: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005); y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Para el tratamiento de las neoplasias:

- a) Como agente de rescate formando parte de protocolos para recaídas del linfoma canino (después de haber usado un protocolo CHOP): lomustina 70 mg/m2 (para perros de 15 kg o más) o 60 mg/m² (para perros de menos de 15 kg) oral, cada 3 semanas por un total de 5 dosis o hasta que la enfermedad muestre progresión. Asparaginasa 400 U/kg SC, junto con las primeras 2 dosis de lomustina (y luego suspenderla). Prednisona, comenzando a 2 mg/kg, oral, 1 vez por día y disminuyendo a 1 mg/kg día por medio. Si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/ul 1 semana después de la lomustina, la dosis puede ser disminuida en 10 mg/m² en la administración posterior. Todas las dosis fueron redondeadas a la dosis más cercana a 10 mg (Saba, Thamm y col., 2007).
- b) Como agente de rescate para la recaída del linfoma canino: 90 mg/m², oral, cada 21 días, 3 ciclos; luego cada 4-6 semanas (Moore, London y col., 1999).
- c) Como agente de rescate para los mastocitomas cuando otras opciones terapéuticas han fallado: 70-90 mg/m², oral, cada 21 días (Chun, 2007b).
- d) 60-80 mg/m², oral, cada 4-6 semanas (Brewer, 2003).
- e) 80 mg/m², oral, cada 3 semanas (Lana, 2002).
- f) Para el linfosarcoma cutáneo: isotretinoína 3-4 mg/kg, oral, por día. La prednisona (1 mg/kg/día) puede ser útil para aliviar el prurito. La lomustina 50 mg/m2, oral, cada 21-30 días puede ser efectiva (White, 2005c).
- g) Para la histiocitosis sistémica: lomustina 70 mg/m², oral, cada 3 semanas; ciclosporina 5-10 mg/kg 1 vez por día (cada 24 horas); prednisona 2 mg/kg, oral, cada 12-24 horas (Hillier, 2006d).
- h) Para el linfoma epiteliotrópico cutáneo canino: 60 mg/m2 oral, cada 3 semanas. Los autores concluyeron que la lomustina parece ser segura y bien tolerada. La duración de respuesta fue corta, pero su alto porcentaje justifica la incorporación de la lomustina en los protocolos para el tratamiento de esta enfermedad. Se requieren más investigaciones (Ribson, de Lorimeir y col., 2006).
- Para los tumores cerebrales: en un comienzo dar 60 mg/m² oral; si la toxicidad es mínima, aumentar lentamente la dosis hasta 80 mg/m². Administrar a intervalos de 5-8 semanas. Efectuar un hemograma completo cada semana entre tratamientos (Fulton, 1991).

FELINOS:

Para el tratamiento de neoplasias:

- a) 60 mg/m², oral, cada 6 semanas (Brewer, 2003).
- b) 60 mg/m², oral, cada 6 semanas o 10 mg totales, oral, cada 3 semanas (Kitchell, 2005).

Controles

- Hemograma completo (con recuento plaquetario) 1 semana después de la administración de cada dosis y previo a la siguiente; si las plaquetas son menos de 200.000/µl, suspender el tratamiento hasta que se resuelva la trombocitopenia.
- Pruebas de función hepática: antes de comenzar el tratamiento y luego cada 3-4 meses.

Química/Sinónimos

La lomustina es un agente alquilante derivado de la nitrosurea y se presenta como un polvo amarillo prácticamente insoluble en agua y soluble en alcohol.

La lomustina es también conocida como: CCNU, lomustinum, NSC-79037, RB-1509, WR-139017, Belustine®, CCNU®, Cecenu®, CeeNu®, CiNU®, Citosta®, Lomeblastin®, Lucostin®, Lucostine® y Prava®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas deben ser almacenadas en envases bien cerrados y a temperatura ambiente. La fecha de vencimiento es de 2 años a partir de su elaboración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Lomustina (cápsulas): 10 mg, 40 mg y 100 mg con manitol; la caja viene con 2 cápsulas de 100 mg, 2 cápsulas de 40 mg y 2 cápsulas de 10 mg; *CeeNu*® (Bristol Labs Oncology); (Rx).

LOPERAMIDA, CLORHIDRATO DE

Imodium®

OPIÁCEO ANTIDIARREICO

Consideraciones al recetar

- Opiáceo sintético modificador de la motilidad gastrointestinal.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a los analgésicos narcóticos, diarrea causada por la ingestión de tóxicos hasta que la toxina sea eliminada del tracto gastrointestinal.
- ▶ Cuidado: enfermedad respiratoria, encefalopatía hepática, hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), traumas craneanos o aumento de la presión endocraneana, cuadros abdominales agudos (por ej., cólico), y pacientes gerontes o con extrema debilidad. Usarla con cautela en las razas tipo Collie.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: constipación, timpanismo y sedación. Es posible el desarrollo de íleo paralítico, megacolon tóxico, pancreatitis y efectos neurológicos centrales. GATOS: su uso es controvertido, y pueden exhibir una conducta excitatoria.
- Dosificar con cuidado en los animales pequeños.

Usos/Indicaciones

La loperamida es usada para modificar la motilidad gastrointestinal en los pequeños animales. Su empleo en los gatos es controvertido y muchos veterinarios lo desaconsejan.

Farmacología/Acciones

Entre otras acciones, los opiáceos inhiben la motilidad gastrointestinal y la excesiva propulsión gastrointestinal. También disminuyen la secreción intestinal inducida por la toxina del cólera, la prostaglandina $\rm E_2$ y la diarrea causada por factores en los que el calcio es el segundo mensajero (no mediado por AMP/GMP cíclicas). Los opiáceos también pueden aumentar la absorción a través de la mucosa.

Farmacocinética

En los perros, la loperamida tiene un inicio de acción más rápido y una duración de acción más prolongada que el difenoxilato, pero se carece de estudios clínicos que lo confirmen. En las personas, la vida media de la loperamida es de unas 11 horas. No se sabe si la droga ingresa en la leche o si cruza la placenta.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Todos los opiáceos deben ser usados con cautela en los pacientes con hipotiroidismo, grave insuficiencia renal, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), y en pacientes gerontes o con extrema debilidad.

Los antidiarreicos opiáceos deben ser usados con ciudado en pacientes con traumas craneanos o aumento de la presión endocraneana, y en aquellos con cuadros abdominales agudos (por ej., cólico), ya que pueden oscurecer el diagnóstico o el curso clínico de estos cuadros. Hay que usarlos con mucho cuidado en pacientes que padecen una enfermedad respiratoria o por disfunción respiratoria aguda (por ej., edema pulmonar secundario a la inhalación de humo). Se debe tener precaución en los pacientes con enfermedad hepática con signos clínicos neurológicos centrales de encefalopatía hepática con el uso de estas drogas. Puede producirse un coma hepático.

Muchos profesionales recomiendan no usar difenoxilato o loperamida en perros que pesan menos de 10 kg, pero es probable que esto sea el resultado de la potencia de una tableta o una cápsula. La titulación de la dosis usando las formulaciones líquidas permitiría su uso seguro en los perros cuando se indica. Debido a que la loperamida es potencialmente un sustrato neurotóxico de la glucoproteína-P, debe ser usada con cuidado en las razas de pastores (por ej., Collie, Pastor de Shetland, Pastor australiano, etc.) que puedan tener la mutación del gen que causa una proteína no funcional.

Efectos adversos

En los perros, la constipación, el timpanismo y la sedación son las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia cuando se emplean las dosis usuales. También podrían observarse íleo paralítico, megacolon tóxico pancreatitis y efectos neurológicos centrales.

El uso de antidiarreicos opiáceos en gatos es controvertido; esta especie puede reaccionar con una conducta excitatoria.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si la loperamida es excretada en la leche materna. La seguridad durante la lactancia no ha sido establecida.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, una dosis de 1,25 a 5 mg/kg/día produjo vómitos, depresión, salivación grave y pérdida de peso. Las razas con defecto en el gen MDR-1 son más sensibles a la depresión neurológica central inducida por la loperamida que otras razas.

Hubo 903 exposiciones informadas al Centro de Control de Intoxicacion Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2000-2006. De ellas, 862 casos fueron perros, de los cuales 395 mostraron signos clínicos; 33 fueron gatos (11 con signos clínicos); del resto, hubo 3 roedores, 4 aves y 1 conejo (ninguno con sig-

nos clínicos). Los hallazgos comunes en perros, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron vómitos, letargo, diarrea, depresión, hipersalivación, hipotermia, bradicardia y anorexia. Los hallazgos comunes en gatos, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron diarrea, vómitos, anorexia, hipersalivación y vocalización.

El tratamiento debe seguir los protocolos estándares de descontaminación. Se puede usar naloxona para el tratamiento de efectos graves; se puede requerir una dosis más alta que la usual.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben loperamida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMIODARONA. Por la inhibición de la glucoproteína P, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la loperamida.
- CARVEDILOL. Por la inhibición de la glucoproteína P, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la loperamida.
- ERITROMICINA. Por la inhibición de la glucoproteína P pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la loperamida.
- KETOCONAZOL, ITRACONAZOL. Por la inhibición de la glucoproteína P pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la loperamida.
- QUINIDINA. Por la inhibición de la glucoproteína P, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la loperamida.
- **TAMOXIFENO**. Por la inhibición de la glucoproteína P, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la loperamida.
- VERAPAMILO. Por la inhibición de la glucoproteína P, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la loperamida.

Consideraciones de laboratorio

 Los valores plasmáticos de la amilasa y la lipasa pueden estar aumentados hasta 24 horas después de la administración de opiáceos.

Posologías

CANINOS:

Como antidiarreico:

Nota: el Collie y las razas relacionadas pueden ser muy sensibles a la loperamida.

- a) 0,08 mg/kg, oral, 3 veces por día (DeNovo, 1988; Washabau, 2004).
- b) 0,1-0,2 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Willard, 2003a).
- c) 0,1 mg/kg, oral, 3 veces por día; es probable que no deba ser administrada durante más de 5 días y que esté contraindicada cuando se sospecha que la diarrea está causada por infecciones entéricas (Hall y Simpson, 2000).
- d) 0,1-0,2 mg/kg, oral, cada 8 horas (Jergens, 1995).
- e) 0,08 mg/kg, oral, 3-4 veces por día (Cote, 2000).
- f) 0,1-0,2 mg/kg, oral, cada 6-12 horas (Leib, 2004b).

FELINOS:

Nota: el uso de antidiarreicos opiáceos en gatos es controvertido; esta especie puede reaccionar con una conducta excitatoria.

- a) Para la diarrea: usar la suspensión, a 0,04-0,06 mg/kg, oral,
 2 veces por día (Tams, 1999).
- b) 0,08-0,16 mg/kg, oral, cada 12 horas (Willard, 2003a).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Conejos: 0,1 mg/kg en 1 ml de agua, oral, cada 8 horas durante 3 días; luego, 1 vez por día durante 2 días (Ivey y Morrisey, 2000). b) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos y chinchillas: 0,1 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 3 días; luego, 1 vez por día durante 2 días; darla en 1 ml de agua (Adamcak y Otten, 2000).

Controles

- Eficacia clínica.
- Estado hidroelectrolítico en diarreas graves.
- Efectos neurológicos centrales si se usan altas dosis.

Información al cliente

 Si la diarrea persiste, o si el animal presenta languidez o fiebre alta, contactar al veterinario.

Química/Sinónimos

La loperamida es un antidiarreico sintético derivado de la piperidina que se presenta como un polvo blanco a ligeramente amarillento, con un pK_a de 8,6, soluble en alcohol y poco soluble en agua.

La loperamida puede también ser conocida como: PJ 185 o R-18553; un nombre comercial común es *Imodium*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La loperamida en cápsulas o en solución oral debe ser almacenada a temperatura ambiente en envases bien cerrados. Se recomienda no disolver la solución oral con otros diluyentes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Loperamida, clorhidrato de (líquido oral): 1 mg/5 ml (0,2 mg/ml), 1 mg/7,5 ml y 1 mg/ml en frascos de 60 ml, 90 ml, 118 ml y 120 ml; *Imodium*® *A-D* (McNeil-CPC); *Pepto*® *Diarrhea Control*

(Procter and Gamble); genérico; (producto de venta libre).

Loperamida, clorhidrato de (cápsulas y tabletas): 2 mg; *Imodium*® *A-D Caplets* (McNeil-CPC); *Neo-Diaral*® (Roberts); *K-Pek II*® (Rugby); genérico; (productos de venta libre y bajo receta).

LORAZEPAM

Ativan®

BENZODIACEPINA

Consideraciones al recetar

- ▶ Las benzodiacepinas pueden ser útiles como ansiolíticos en perros y gatos, y como alternativa al diazepam en el tratamiento del estado epiléptico.
- ▶ Puede ser administrado por vía intranasal o IV en el estado epiléptico.
- ▶ Efectos adversos (más probables): aumento del apetito, cambios de conducta o actividad (letargo/somnolencia a hiperexcitabilidad/agresión).

Usos/Indicaciones

El lorazepam puede ser útil en el tratamiento del estado epiléptico en perros y para el tratamiento adyuvante en los desórdenes de conducta (miedo, fobias, ansiedad) en perros y gatos. Cuando se lo compara con el diazepam (aunque en medicina veterinaria hay mucho menos experiencia con el uso del lorazepam), tiene algunas ventajas. El lorazepám no es metabolizado por el hígado a metabolitos activos, parece ser tan efectivo como el diazepam, puede tener una duración de acción anticonvulsivante más prolongada (no probada en perros), y puede ser más fácil de administrar (intranasal, IM, sublingual/oral).

En medicina humana, el lorazepam es usado con frecuencia en la actualidad en lugar del diazepam para el tratamiento del estado epiléptico y por su efecto ansiolótico. También es usado para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia en el tratamiento contra el cáncer, la abstinencia del alcohol y para la acatisia secundaria a los medicamentos antipsicóticos.

Farmacología/Acciones

El lorazepam y otras benzodiacepinas deprimen los niveles subcorticales (principalmente del sistema límbico, talámico e hipotálamico) del SNC produciendo, de esta forma, efectos ansiolíticos, sedantes, relajantes del músculo esquelético y anticonvulsivantes. El mecanismo de acción exacto es desconocido pero se han postulado los soguientes: antagonismo de la serotonina, aumento de la liberación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y/o facilitación de su acción, y disminución de la liberación o de la renovación de acetilcolina en el SNC. Se han localizado receptores específicos para las benzodiacepinas en los mamíferos a nivel del cerebro, los riñones, el hígado, los pulmones y el corazón. Estos receptores están ausentes en la sustancia blanca de todas las especies estudiadas.

Farmacocinética

En los perros, la administración intravenosa de 0,2 mg/kg produjo niveles máximos de 165 ng/ml que se mantuvieron por encima de los 30 ng/ml (considerados necesarios para la actividad anticonvulsivante en las personas) durante 60 minutos. Después de la administración intranasal de 0,2 mg/kg en perros (Mariani, Clemmons y col., 2003), se alcanzaron niveles máximos de 106 ng/ml; en 3/6 perros estudiados, los niveles permanecieron por encima de los 30 ng/ml durante 60 minutos. Los niveles alcanzaron el valor de 30 ng/ml en 3-9 minutos después de la administración intranasal. Si bien la vida media de eliminación es alrededor de 1 hora, en los perros, la concentración en el cerebro puede persistir por más tiempo que en el suero, ya que el lorazepam tiene alta afinidad por los receptores para benzodiacepinas en el SNC. La administración rectal del lorazepam en los perros no parece lograr concentraciones séricas lo suficientemente altas como para ser un tratamiento eficaz en el estado epiléptico, debido al alto efecto de primer paso. El lorazepam es convertido a formas glucurónidas en el hígado en la mayoría de las especies. Estos metabolitos no son activos. La principal vía de eliminación en los perros es la urinaria. En los gatos, un 50% es eliminado por vía renal (principalmente como glucurónido) y un 50% por las heces.

En las personas, la biodisponibilidad absoluta es del 90% después de la administración oral y, a diferencia del diazepam, muestra una absorción relativamente rápida y completa después de la administración intramuscular. La administración sublingual tiene una biodisponibilidad similar a la dosificación oral, pero los niveles séricos máximos se alcanzan con mayor rapidez. La vida media de eliminación parece ser mucho más prolongada (12 horas) que en los perros (1 hora).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El lorazepam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiacepinas o con grave insuficiencia respiratoria, a menos que estén bajo ventilación mecánica.

Cuando se usa para conductas negativas, suspender la administración de la droga en forma gradual o se producirá un efecto rebote. En los perros se ha observado el desarrollo de dependencia. Si se lo ha usado por largo plazo y en forma regular, la suspensión de la administración debe ser gradual.

El lorazepam inyectable no debe ser dado por vía intraarterial ya que puede ocurrir un arterioespasmo, lo que da lugar a una necrosis.

Efectos adversos

En los pequeños animales, las benzodiacepinas pueden causar aumento del apetito, agresión, aumento de la actividad/excitación y vocalización. Con el inicio del tratamiento, el aumento de la dosis o dosis más altas, pueden presentarse ataxia, somnolencia y letargo.

Seguridad en reproducción y lactancia

Para las personas, el lorazepam es clasificado por la FDA como categoría *D* para su uso en el embarazo. (*Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.*) Sin embargo, estudios llevados a cabo en animales sugieren, en general, que la droga es relativamente segura para su uso durante la preñez a las dosis usuales. Excepto en un estudio en ratones en los que se dió aproximadamente, 400 veces más que la dosis recomendada en personas, y que se observó la producción de crías con un aumento de la tasa de formación de paladar hendido, los estudios en animales no manifestaron un aumento significativo en las tasas de teratogenicidad. En las personas, si se usan altas dosis justo antes del parto, se puede observar el síndrome de "infante relajado" o seudoparálisis atónica congénita.

Pequeñas cantidades de lorazepam son distribuidas en la leche pero se cree que es de uso seguro durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis de lorazepam se limita al desarrollo de depresión del SNC (confusión, letargo, somnolencia, disminución de los reflejos, etc.). Sobredosis muy grandes pueden causar ataxia, hipotensión, coma y muerte (muy poco frecuente).

El tratamiento de la toxicidad por ingestión aguda consiste en los protocolos estándares de eliminación y/o quelación de la droga en el intestino y en las medidas de sostén sistémico. En los pacientes con función renal normal, la diuresis forzada con la administración de líquidos y electrólitos por vía intravenosa y manitol puede favorecer la excreción de lorazepam. El uso de analépticos (como estimulantes del SNC tales como cafeína) no suele ser recomendado. El flumazenil puede ser considerado como tratamiento adyuvante para la sobredosis significativa de benzodiacepinas pero su uso no remplaza el tratamiento de sostén apropiado. El flumazenil no se recomienda en los pacientes con desórdenes convulsivantes, ya que puede inducir convulsiones

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben lorazepam, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DEPRESORES DEL SNC (por ej., opiáceos, barbitúricos, sedantes, anticonvulsivantes). Efectos aditivos sobre el SNC.
- PROBENECIDA. Disminuye la depuración renal del lorazepam.

- ESCOPOLAMINA. Aumenta la depresión del SNC, conducta irracional.
- TEOFILINA. Disminuye la sedación causada por el lorazepam.
- VALPROATO. Aumenta la concentración sérica de lorazepam.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones específicas.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

- a) Perros: como alternativa al diazepam para el estado epiléptico: 0,2 mg/kg, IV, IM o intranasal, 1 vez (Hopper, 2006a).
- Para el miedo, fobias y ansiedad: perros: 0,02-0,1 mg/kg, oral, 1 a 3 veces por día; puede ser usado sobre la base de la necesidad.
 - Gatos: 0,125-0,25 mg (¼-½ tableta de 0,5 mg) 1 a 2 veces al día; puede ser usado sobre la base de la necesidad (Landsberg, 2005b).
- c) Como ansiolítico: perros/gatos: 0,05-0,25 mg/kg, oral, cada 12-24 horas (Virga, 2005b).

Controle

 No se requieren controles específicos más allá del de la eficacia clínica y los efectos adversos.

Información al cliente

- Este medicamento puede aumentar el apetito, por lo que se puede requerir la restricción criteriosa del alimento.
- Puede causar cambios en los niveles de actividad y letargo o aumento de la actividad/excitación.
- No detener el tratamiento en forma abrupta sin el consejo del veterinario; los animales que han estado recibiendo este medicamento en forma regular durante un período prolongado pueden desarrollar signos de abstinencia si no se suspende su administración en "forma gradual".
- Aunque la toxicidad hepática aún no ha sido documentada en los animales que reciben este medicamento, el diazepam (una droga similar) rara vez causa toxicidad hepática en los gatos. Si el animal presenta vómitos, falta de apetito, o las partes blancas del ojo o las membranas mucosas se ponen amarillas, contactar de inmediato al veterinario.
- Las tabletas son relativamente insípidas y se desintegran con facilidad en la saliva. Si la administración es difícil, colocarla dentro de la mejilla del paciente y esperar un minuto o dar algún premio para facilitar la deglución de la saliva mezclada con el medicamento.

Química/Sinónimos

El lorazepam es un polvo blanco o casi blanco, y prácticamente inodoro. Es insoluble en agua y casi insoluble en alcohol.

El lorazepam también puede ser conocido como BRN-07599084, CB-8133, Ro-7-8408, Wy-4036, lorazapamum, anciedin, azurogen, bonatranquan, delormetazepam, lorazin, lorazón, lorenin, norlormetazepam, novhepar, novolorazem, o-Cloroxazepam, sinestron, *Ativan*® y *Lorazepam Intensol*®; hay muchas marcas comerciales internacionales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El lorazepam en tabletas debe ser almacenado en envases bien cerrados mantenidos a temperatura ambiente (20-25 °C). La solu-

ción oral y el producto inyectable deben ser mantenidos bajo refrigeración (2-8 °C) y protegidos de la acción de la luz.

El producto inyectable debe ser más diluido justo antes de la administración intravenosa con igual volumen de dextrosa al 5% en agua, solución salina normal o agua estéril para inyección. No agitar la jeringa con vigor pero invertirla con suavidad repetidas veces hasta que el producto y el diluyente se mezclen por completo. No administrar la solución si está coloreada o se han formado precipitados. La inyección IV debe ser realizada en forma lenta a razón de 2 mg durante 2-5 minutos.

Aunque no forma parte de la información del prospecto, el lorazepam puede ser aún más diluido en dextrosa al 5 % en agua o en solución salina normal para realizar una infusión IV. Cuando se usa de esta forma, el lorazepam es más soluble en concentraciones finales de 0,1-0,2 mg/ml. Por ejemplo, si se usa la formulación inyectable a 2 mg/ml, agregar 9 ml o 19 ml de dextrosa al 5% en agua o solución salina normal para lograr una concentración final de 0,1-0,2 mg/ml. Este producto es muy viscoso; mezclarlo bien antes de usar. Pueden presentarse precipitados o cristalización; observar la solución antes de usar y durante la infusión. La dilución con dextrosa al 5% en agua puede estar menos predispuesta a la formación de cristales que la solución salina normal. Las soluciones para infusión mezcladas de esta forma deben ser usadas dentro de las 12 horas de haber sido preparadas.

El medicamento es compatible con (lista parcial):

- En la jeringa: con hidromorfona.
- A través del conector en Y: albúmina, amikacina, anfotericina B colesteril, atracurio, cefotaxima, ciprofloxacina, cisplatino, dexametasona, diltiazem, dobutamina, doxorrubicina, famotidina, fentanilo, gentamicina, heparina, morfina, propofol, ranitidina y vancomicina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 2. Véase el Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Lorazepam (tabletas): 0,5 mg, 1 mg y 2 mg; genérico; (Rx; C-IV). Lorazepam (solución oral concentrada): 2 mg/ml en frasco gotero de 10 ml y 30 ml (con 0,6 mg de polietilenglicol 400 en propilenglicol por ml de solución); *Lorazepam Intensol*® (Roxane); (Rx; C-IV).

Lorazepam (inyectable): 2 mg/ml y 4 mg/ml en 1 jeringa precargada de 1 ml, frasco monodosis de 1 ml y frasco multidosis de 10 ml (con 0,18 ml de PEG 400 en propilenglicol; se agrega alcohol benzílico al 2% como conservante); *Ativan*® (Baxter); genérico; (Rx; C-IV).

LUFENURON

Program®, Sentinel®

INHIBIDOR DE LA SÍNTESIS DE QUITINA

Consideraciones al recetar

- Usado para el control de las pulgas en perros y gatos; podría ser un agente antifúngico.
- Efectos adversos: ninguno a las dosis recomendadas.

Usos/Indicaciones

El lufenuron está aprobado para su uso en perros y gatos de 6 semanas de edad y mayores para el control de las poblaciones de pulgas. El producto combinado lufenuron/milbemicina (Sentinel®) está indicado para su uso en perros y cachorros a partir de las 4 semanas de vida para la prevención y el control de las poblaciones de pulgas, la prevención de la dirofilariasis cardíaca, el control de las formas adultas de anquilóstomos, y la eliminación y el control de gusanos redondos y látigos adultos.

El lufenuron ha mostrado en un principio ser promisorio como tratamiento contra las infecciones fúngicas, pero el entusiasmo inicial se ha apaciguado de manera considerable, ya que la eficacia parece ser dudosa.

Farmacología/Acciones

El lufenuron actúa inhibiendo la síntesis, la polimerización y el depósito de la quitina en las pulgas, lo que impide, así, el desarrollo de huevos en los adultos. Se cree que el efecto inespecífico sobre la síntesis de quitina se relaciona con la inhibición de la serina proteasa. El mecanismo de acción del lufenuron también tendría efecto, en teoría, sobre los hongos.

El lufenuron no mata las pulgas adultas.

Farmacocinética

Aproximadamente el 40% de la dosis oral se absorbe y el resto se elimina con las heces. Para maximizar la absorción oral, el fabricante recomienda administrar el producto junto o inmediatamente después (dentro de los 30 minutos) de una comida completa. La droga se absorbe en el intestino delgado y se almacena en el tejido adiposo, el cual actúa como reservorio a partir del cual se libera de nuevo lentamente hacia la circulación. Si bien la droga se concentra en la leche de los animales en lactación, no parece causar efectos patológicos sobre los animales lactantes.

Después que los gatos han recibido el producto inyectable, se requieren 2-3 semanas para que los niveles en sangre alcancen concentraciones efectivas. Los gatos requieren una dosis oral significativamente más alta por kg que los perros para tener una eficacia equivalente. La droga al parecer no es metabolizada, sino que es excretada sin cambios en la bilis y eliminada en las heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El producto inyectable autorizado para gatos no debe ser usado en perros; es posible el desarrollo de graves reacciones locales.

Efectos adversos

Los efectos adversos informados en los perros y los gatos con la administración de la formulación oral incluyen: vómitos, letargo/depresión, prurito/urticaria, diarrea, disnea, anorexia y piel enrojecida. Los fabricantes mencionan que la tasa de reacciones adversas es inferior a 5 animales por cada 1 millón de dosis aplicadas.

Después de recibir el producto inyectable, en algunos gatos se ha observado la formación de un pequeño nódulo en el sitio de inyección. Se pueden requerir algunas pocas semanas para que esto desaparezca.

Seguridad en reproducción y lactancia

El producto oral es considerado seguro para su uso durante la prenez, el apareamiento o la lactancia; la seguridad del producto inyectable en gatos reproductores no ha sido formalmente establecida hasta el momento.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los cachorros en crecimiento fueron dosificados en niveles de hasta 30 veces durante 10 meses sin haberse observado efectos francos sobre el crecimiento ni la viabilidad. Los gatos que recibieron dosis orales 17 veces superiores a las recomendadas no fueron afectados,

Interacciones medicamentosas

Se dispone de pocos datos; los fabricantes mencionan que cuando se usó con varios adulticidas, vacunas, antibióticos, antihelmínticos y esteroides no se observaron efectos adversos o interacciones ni en perros ni en gatos.

Posologías

CANINOS:

- a) Para el control de las poblaciones de pulgas: véanse las instrucciones en el prospecto de *Program with Capstar*® para usar lufenuron con nitenpiram. Para el control de pulgas, la prevención de dirofilariasis cardíaca, anquilóstomos, áscaris o gusanos látigos: véanse las instrucciones del prospecto para lufenuron/milbemecina con nitenpiram (*Sentinel*® y *Capstar*® Novartis).
- b) Para el tratamiento adyuvante en la dermatofitosis: 50-100 mg/kg, oral, 1 vez cada 14 días, 2 aplicaciones; luego, mantener 1 vez por mes hasta que haya al menos 2 cultivos negativos para hongos (Mantousek, 2003).

FELINOS:

- a) Para el control de la población de pulgas: véanse las instrucciones del prospecto para Program® y Program with Capstar® para usar lufenuron con o sin nitenpiram.
- b) Para el tratamiento adyuvante en la dermatofitosis: 50-100 mg/kg oral cada 14 días, 2 aplicaciones; luego, mantener 1 vez por mes hasta obtener al menos 2 cultivos negativos para hongos (Mantousek, 2003).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Conejos: 30 mg/kg, oral, por mes (Ivey y Morrisey, 2000).

Controles

■ Eficacia.

Información al cliente

- Debe ser usado cada 30 días para maximizar la eficacia.
- Todos los animales de la casa deberían ser tratados.
- La absorción de la droga aumenta si se administra junto con comidas ricas en grasa. Si el animal vomita dentro de las 2 horas posteriores a la dosificación, la droga deberá volver a administrarse. Si se olvida 1 dosis, volver a dosificar el producto y reasumir luego el esquema de dosificación mensual (los perros que reciben la combinación lufenuron/milbemicina deben ser evaluados en 6 meses o más por la exposición a dirofilariasis cardíaca por medio de la prueba para el antígeno).
- No partir las tabletas.

Química/Sinónimos

El lufenuron, un derivado de la benzoilfenilurea, es clasificado como un inhibidor del desarrollo de insectos. La droga es lipofílica.

El lufenuron puede también ser conocido como: CGA-184699, Capstar®, Program® y Sentinel®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas y la suspensión disponibles en el comercio deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30°C). Los fabricantes mencionan que la exposición intermitente o menor a 48 horas a temperaturas fuera de las recomendadas (tanto para las tabletas como para la suspensión) no deberían afectar la potencia de la

droga. Las tabletas tienen una fecha de vencimiento de 4 años a partir de la fecha de elaboración; el vencimiento de la suspensión es de 3 años posteriores a la elaboración; y Sentinel® tiene 3 años de vencimiento a partir de la elaboración. No se recomienda almacenar ni usar las bolsas abiertas con la suspensión posterior a un ciclo de administración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Lufenuron (suspensión oral): en paquetes de 6 tubos; 135 mg (para gatos de hasta 4,5 kg - naranja), 270 mg (para gatos de 5 a 9 kg - verde); en gatos de más de 9 kg utilizar la combinación apropiada de los productos anteriores; Program® Suspension (Novartis); (Rx). Aprobado para su uso en gatos y gatitos (6 semanas de edad o más).

Lufenuron 6 meses (inyectable para gatos): 100 mg/ml en envases de 10 jeringas: jeringa precargada de 0,4 ml (40 mg) (para gatos de hasta 4 kg), 0,8 ml (80 mg) (para gatos de 4-7 kg); Program® 6 Month Injectable (Novartis); (Rx). Aprobado para su empleo en gatos y gatitos (6 semanas de edad o más).

Lufenuron (tabletas orales saborizadas para perros y gatos): para perros de hasta 4,5 kg: 45 mg; para perros de 5 a 9 kg: 90 mg; para perros de 10 a 21 kg: 204,9 mg; para perros de 22 a 40,5 kg: 409,8 mg; los perros con más de 40,5 kg deben recibir la combinación de tabletas apropiadas de lufenuron. Para gatos de 3 kg: 90 mg; gatos de 3 a 7 kg: 204,9 mg; para los gatos de más de 7 kg, usar la combinación apropiada de tabletas de lufenuron. Program® Flavor Tabs (Novartis); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en perros, cachorros, gatos y gatitos (4 meses de edad o más).

Lufenuron y nitenpiram (tabletas uso oral para perros): para perros de hasta 4,5 kg: 45mg de lufenuron y 11,4 mg de nitenpiram; para perros de 5-9 kg: 90 mg de lufenuron y 11,4 mg de nitenpiram; para perros de 10 a 12 kg: 204,9 mg de lufenuron y 11,4 mg de nitenpiram; para perros de 12 a 22 kg: 204,9 mg de lufenuron y 57 mg de nitenpiram; para perros de 22 a 40,5 kg: 409,8 mg de lufenuron v 57mg de nitenpiram; los perros de más de 40,5 kg reciben la combinación apropiada de tabletas de lufenuron y tabletas de nitenpiram de 57mg; Program® Flavor Tabs y Capstar® FleaManagement System for Dogs (Novartis); (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en perros y cachorros de (6 semanas de edad o más).

Lufenuron y nitenpiram (tabletas orales para gatos): para gatos de 1 a 3 kg: 90 mg de lufenuron y 11,4 mg de nitenpiram; para gatos de 3-7 kg: 204,9 mg de lufenuron y 11,4 mg de nitenpiram; para gatos de 7-12 kg: usar la combinación apropiada de tabletas de lufenuron y 11,4mg de nitenpiram. Program® Flavor Tabs (producto de venta libre); y Capstar® Flea Management System for Cats (Novartis); (producto de venta libre).

Milbemicina/lufenuron (tabletas orales con nitenpiram en tabletas orales para perros): para perros de 1-4,5 kg: 46 mg de milbemicina/lufenuron, 11,4 mg de nitenpiram; para perros de 5-12 kg: 115 mg de milbemicina/lufenuron y 11,4 mg de nitenpiram; para perros de 13-22 kg: 230 mg de milbemicina/lufenuron y 57 mg de nitenpiram; para perros de 22-45 kg: 460 mg de milbemicina/lufenuron y 57mg de nitenpiram; para perros de 45-83 kg: suministrar el número adecuado de tabletas de milbemicina/lufenuron y 57 mg de nitenpiram; Sentinel® Flavor Tabs with Capstar® (Novartis); (Rx). Aprobado para su empleo en perros y cachorros de 4 semanas de edad o más.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

MAGNESIO, HIDRÓXIDO DE MAGNESIO/ALUMINIO (COMO ANTIÁCIDOS)

ANTIÁCIDO/LAXANTE (de uso oral)

Consideraciones al recetar

- Usado como un antiácido gástrico para úlceras, etc., pero en la actualidad ha sido remplazado mayormente por agentes más modernos.
- ▶ En los rumiantes, puede ser útil para aumentar el pH ruminal.
- Las sales de magnesio están contraindicadas en los pacientes con enfermedad renal.
- ▶ Las sales de magnesio pueden causar diarrea.
- El uso crónico puede conducir a alteraciones electrolíticas.
- Muchas posibles interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El hidróxido de magnesio en combinación con sales de aluminio ha sido usado en medicina veterinaria para el tratamiento adyuvante de la esofagitis, la hiperacidez gástrica, la úlcera péptica y la gastritis. En los potrillos y en los pequeños animales, debido a la dificultad para la administración, la dosificación frecuente que se suele requerir y la disponibilidad de los bloqueantes de los receptores histamínicos tipo 2 (por ej., cimetidina, ranitidina, etc.), los inhibidores de la bomba de protones (por ej., omeprazol) y el sucralfato, los antiácidos han sido en gran medida relegados a un papel secundario dentro del tratamiento de estas alteraciones. El hidróxido de magnesio solo (leche de magnesia) es usado, algunas veces, como un laxante oral en los pequeños animales.

En los rumiantes, el hidróxido de magnesio es usado para aumentar el pH ruminal y como laxante en el tratamiento del síndrome de sobrecarga ruminal (encharcamiento ruminal agudo, acidosis ruminal, sobrecarga por granos, toxemia por encharcamiento, impactación ruminal).

Farmacologia/Acciones

Los antiácidos orales usados en medicina veterinaria son sales de aluminio, calcio y magnesio que, en la mayoría de los casos, tienen mala absorción. No obstante, hasta el 20% de la dosis oral del magnesio puede ser absorbida. El antiácido disminuye la concentración de ácido clorhídrico en el tracto gastrointestinal. Un gramo de estos compuestos suelen neutralizar 20-35 mEq de ácido (*in vitro*). Aunque el pH del líquido gástrico rara vez puede ser llevado a condiciones casi neutrales, a pH 3,3, el 99% de todo el ácido gástrico está neutralizado; de esta forma, se reduce la retrodifusión de ácido gástrico a través de la mucosa gástrica y la cantidad de ácido presente en el duodeno. La actividad proteolítica de la pepsina se reduce por la elevación del pH y puede

ser minimizada si el pH del contenido gástrico puede ser aumentado por encima de 4.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los antiácidos que contienen magnesio están contraindicados en los pacientes con enfermedad renal. Algunos productos tienen cantidades significativas de sodio o potasio y deben ser usados con cuidado en los pacientes que presentan restricción de estos electrolitos en su dieta. Los antiácidos que contienen aluminio pueden inhibir el vaciado gástrico; usar con cuidado en los pacientes con obstrucción del tracto de salida del estómago.

Efectos adversos

En los animales monogástricos, los efectos colaterales más comunes del tratamiento con antiácidos son la constipación, con los antiácidos que contienen aluminio y calcio, y diarrea o defecación frecuente de heces blandas, con los antiácidos que contienen magnesio. Muchos productos contienen sales de aluminio y de magnesio a fin de balancear los efectos constipantes y laxantes de uno y otro.

Si el paciente está recibiendo una dieta pobre en fósforo, se puede desarrollar hipofosfatemia si el paciente está recibiendo durante tiempo prolongado antiácidos con aluminio. Aquellos con magnesio pueden causar hipermagnesemia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Cuando se administra carbonato de calcio en altas dosis o por largo plazo, se pueden absorber cantidades significativas de calcio a través del intestino, lo que puede causar hipercalcemia en los pacientes susceptibles. El carbonato de calcio también ha sido implicado como causa de un fenómeno de rebote del ácido gástrico. Los pacientes con un significativo deterioro de la función renal o con deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico pueden desarrollar el síndrome de leche-álcali. Si el paciente está recibiendo una dieta pobre en fosfato, se podrá desarrollar hipofosfatemia si el paciente recibe durante tiempo prolongado un antiácido a base de carbonato de calcio.

En los rumiantes, la alcalinización del rumen puede favorecer la absorción de amonio, histamina u otros compuestos básicos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En un sistema que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), estos fármacos fueron clasificados dentro del grupo A. (Probablemente seguros. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Véase la sección Efectos adversos. Si es necesario, los desequilibrios gastrointestinales y electrolíticos que pudieron ocurrir con la sobredosis aguda o a largo plazo deben ser tratados en forma sintomática.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben hidróxido de magnesio oral, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- QUINIDINA. Puede aumentar la absorción o el efecto farmacológico.
- SULFONATO SÓDICO DE POLIESTIRENO (Kayexalate®). Los antiácidos pueden disminuir la efectividad para disminuir el potasio que tiene la droga y en los pacientes con insuficiencia renal puede causar alcalosís metabólica.
- MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA O EXTENDIDA. Cuando se utiliza hidróxido de magnesio en dosis laxantes, puede alterar la absorción de estas drogas al modificar el tiempo de tránsito gastrointestinal.
- SIMPATICOMIMÉTICOS. Puede ocurrir un aumento de la absorción o de los efectos farmacológicos.

Las sales de magnesio administradas por vía oral pueden disminuir la cantidad absorbida o los efectos farmacológicos de las drogas enunciadas a continuación; la separación de la administración oral del hidróxido de magnesio y de estas drogas en dos horas puede ayudar a reducir esta interacción:

- **ALOPURINOL**
- ANTIFÚNGICOS AZOLES
- **CLOROOUINA**
- CORTICOSTEROIDES
- DIGOXINA
- FTAMBUTOL
- **FLUOROQUINOLONAS**
- ANTAGONISTAS H₂ (ranitidina, famotidina, etc.)
- **SALES DE HIERRO**
- ISONIAZIDA
- PENICILAMINA
- **FENOTIACINAS**
- **TETRACICLINAS**
- **HORMONASTIROIDEAS**

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de las úlceras gástricas:

a) Hidróxido de aluminio en suspensión o hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio en suspensión: 2-10 ml oral cada 2-4 horas (Hall y Tewdt, 1988).

Como antiácido:

a) Hidróxido de magnesio (leche de magnesia): 5-30 ml oral 1-2 veces por día (Morgan, 1988).

FELINOS:

Como antiácido:

a) Hidróxido de magnesio (leche de magnesia): 5-15 ml oral 1-2 veces por día (Morgan, 1988).

BOVINOS.

Para el síndrome de sobrecarga ruminal:

- a) Para animales adultos: hasta 1 g/kg (hidróxido de magnesio) mezclado en 8-12 L de agua tibia; administrarlo vía oral, por sonda. Puede repetirse la dosis más pequeñas a intervalos de 6-12 horas. Si el rumen ha sido evacuado, no exceder los 225 g en un primer momento. La deshidratación y la acidosis sistémica deben ser concomitantemente corregidas.
- b) Terneros: igual que lo antes descrito, pero usar 1/8 a 1/4 de las cantidades indicadas (Wass y col., 1986a).

■ EQUINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la úlcera gastroduodenal en potrillos:

 a) Hidróxido de aluminio/magnesio en suspensión: 15 ml 4 veces por día (Clark y Becht, 1987).

OVINOSY CAPRINOS:

Para el síndrome de sobrecarga ruminal:

a) Igual que lo descrito en bovinos, pero se usa 1/8 a 1/4 de las cantidades indicadas (Wass y col., 1986a).

Controles

Los parámetros que deben ser controlados dependen de la causa por la que se indicó el producto. En los pacientes que reciben altas dosis o tratamientos prolongados, hay que controlar la posible aparición de desequilibrios electrolíticos.

Información al cliente

Los productos con hidróxido de magnesio para uso oral están disponibles sin prescripción (productos de venta libre); no administrarlos en forma regular sin supervisación del veterinario.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Bolo oral con 17,9-27 g de hidróxido de magnesio (nota: los productos también pueden contener ginger, capsicum y metilsalicilato); Magnalax® (Aspen), Carmilax® (Pfizer), Polymag® (Butler), Rumen Bolus® (Durvet), Instamag® (Vedco), Magnalax® (Phoenix), Polyox® II (Bimeda), Laxade® (Agripharm); (productos de venta libre).

Polvo oral, cada 450 g de polvo contienen: 350-361 g de hidróxido de magnesio (nota: los productos pueden contener ginger, capsicum y metilsalicilato); *Carmilax Powder*® (Pfizer), *Magnalax*® (Phoenix), *Polyox*® (Bimeda), *Laxade*® (AgriPharm); (productos de venta libre).

Leche de magnesia (hidróxido de magnesio): 80 mg/ml en bidones; genérico (Neogen); (producto de venta libre).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

La siguiente es una lista de algunos productos con hidróxido de magnesio disponibles; no significa que éstos sean todos los productos:

Hidróxido de magnesio:

Tabletas masticables: 311 mg *Phillips' Chewable*® (Sterling Health) Líquido: 400 mg/5 ml en 360 ml, bidones y UD con 15 y 30 ml; 800 mg/5 ml en 240 ml; *Phillips' Milk of Magnesia*® (Sterling Health) *Concentrated Phillips' Milk of Magnesia*® (Sterling Health), etc.

Hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio:

Suspensión (nota: hay muchos productos y concentrados para mencionar en esta referencia; un producto representativo es *Maalox®* Suspension (Rorer), el cual contiene 225 mg de hidróxido de aluminio y 250 mg de hidróxido de magnesio por cada 5 ml).

Todas las preparaciones con hidróxido de aluminio y magnesio son de venta libre. Otras formulaciones disponibles en el comercio incluyen: tabletas, tabletas masticables y aerosoles espumosos.

MAGNESIO MAGNESIO, SULFATO DE (PARA USO PARENTERAL) MAGNESIO, CLORURO DE (PARA USO PARENTERAL)

ELECTRÓLITO PARA USO PARENTERAL

Para información sobre el empleo oral del hidróxido de magnesio, consúltese la monografía Antiácidos. El óxido de magnesio y el sulfato de magnesio oral se detallan en la monografía Laxantes salinos/hiperosmóticos.

Consideraciones al recetar

- Electrólito parenteral para la hipomagnesemia, la terapia adyuvante de la hipertermia maligna en porcinos, como anticonvulsivo, y para las arritmias ventriculares refractarias.
- Contraindicaciones: daño miocárdico significativo o bloqueo cardíaco.
- De Cautela: deterioro de la función renal.
- ▶ Efectos adversos: por lo general, como resultado de sobredosis: somnolencia u otros efectos depresores nerviosos centrales, debilidad muscular, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria e incremento de los intervalos QT en el electrocardiograma. Con niveles muy altos: actividad bloqueante neuromuscular con, eventualmente, paro cardíaco.
- ▶ Supervisar para evitar hipermagnesemia.
- No confundir mEq/ml con mg/ml en concentraciones y dosificaciones.

Usos/Indicaciones

El sulfato de magnesio parenteral se utiliza como fuente de magnesio en los estados deficientes (hipomagnesemia), para el tratamiento adyuvante de la hipertermia maligna en el cerdo y también como anticonvulsivo. Puede ser de beneficio en el tratamiento de la fibrilación ventricular refractaria.

Farmacología/Acciones

El magnesio se utiliza como cofactor en una variedad de sistemas enzimáticos y cumple un papel en la excitación muscular y la transmisión neuroquímica.

Farmacocinética

El magnesio IV produce efectos inmediatos; por la vía IM puede requerir 1 hora para lograr efecto. La unión con las proteínas es del 30-35% y el resto existe como iones libres. Se excreta por riñón en proporción con la concentración sérica y la filtración glomerular.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El magnesio por vía parenteral está contraindicado en pacientes con daño miocárdico o bloqueo cardíaco. El magnesio debe ser administrado con cautela en pacientes que tienen disfunción renal. Los pacientes medicados con magnesio por vía parenteral deben ser supervisados y controlados de cerca para evitar la hipermagnesemia.

Efectos adversos

Los efectos adversos del sulfato de magnesio (por vía parenteral) son, por lo general, el resultado de la sobredosis y pueden incluir somnolencia u otros efectos depresores nerviosos centrales, debilidad muscular, bradicardia, hipotensión, hipocalcemia, depresión respiratoria e incremento de los intervalos QT en el electrocardiograma. Los niveles muy altos de magnesio pueden asociarse con actividad bloqueante neuromuscular y, eventualmente, paro cardíaco.

Cuando se emplea por la vía IV para la hipomagnesemia, reducir la suplementación de potasio para no inducir hiperpotasemia.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase *C* para su empleo durante la gestación. (*Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.*) La posibilidad de riesgo fetal parece ser remota; no obstante, utilizar si hay una clara necesidad.

El magnesio se excreta en la leche, pero es improbable que represente un riesgo significativo para los lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Véase la sección Efectos adversos. El tratamiento de la hipermagnesemia depende del nivel del magnesio en suero y de cualquier anormalidad clínica asociada. El soporte ventilatorio y la administración de calcio IV (10-50 mg/kg, Macintire, 2003) pueden ser necesarios ante la hipermagnesemia grave.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben sulfato o cloruro de magnesio por vía parenteral, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CALCIO. El uso concurrente de sales de calcio puede anular los efectos del magnesio parenteral
- DEPRESORES DEL SNC (por ej., barbitúricos, anestesia general). Puede ocurrir una depresión aditiva del SNC.
- **DIGOXINA.** Debido a que pueden ocurrir importantes alteraciones de la conducción, la administración parenteral de magnesio demanda extrema cautela ante el uso de cardioglucósidos digitálicos.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES. Es posible un excesivo bloqueo neuromuscular.

Posologías

Nota: no confundir mEq/ml con mg/ml en las concentraciones y la dosificación; 1 gramo de sulfato de magnesio hexahidrato contiene 8,1 mEq de magnesio. El cloruro de magnesio contiene 9,25 mEq de magnesio por gramo.

■ CANINOSY FELINOS:

Para la hipomagnesemia:

- a) Usar el sulfato de magnesio por infusión IV a velocidad constante a razón de 1 mEq/kg/día; a menudo visto en los pacientes hipopotasémicos refractarios (Reiser, 2006).
- b) 0,75-1 mEq/kg/día administrado mediante infusión IV a velocidad constante en dextrosa al 5% en agua. El concentrado debe ser diluido al 20% como mínimo. Se puede

- emplear una dosis inferior de 0,3-0,5 mEq/kg/día durante otros 3-5 días, ya que la repleción completa ocurre lentamente (Holland y Chastain, 1995).
- Para la hipomagnesemia crónica (una vez que se haya producido la repleción parenteral): emplear sales de óxido o hidróxido, 1-2 mEq/kg/día oral. Puede producirse diarrea (Fascetti, 2003).
- d) Para la hipomagnesemia asociada con la cetoacidosis diabética del gato: concentraciones totales de magnesio inferiores a 1,5 mg/dl deben ser tratadas con sulfato de magnesio como infusión IV a velocidad constante, a razón de 0,5-1 mEq/kg administrado en un lapso de 24 horas (Waddell, 2007b).

Para las arritmias ventriculares refractarias:

- a) Sulfato de magnesio: 30 mg/kg IV lento (nota de Plumb: esto equivale a 0,243 mEq/kg) (Macintire, 2006a).
- b) Si es necesario, para arritmias ventriculares que ponen en peligro la vida del paciente: 0,15-0,3 mEq/kg puede ser administrado en 5-15 minutos (Holland y Chastain, 1995).

EQUINOS:

Para la taquicardia ventricular:

a) 4 mg/kg en bolo IV cada 2 minutos o 2 mg/kg/minuto en infusión IV hasta una dosis total de 50 mg/kg (nota: no utilizar magnesio con soluciones que contengan calcio) (Mogg, 1999).

Para el tratamiento adyuvante del síndrome de asfixia perinatal en potrillos:

- a) Sulfato de magnesio a 50 mg/kg diluido al 1% y administrado por vía IV en 1 hora; luego, disminuir a 25 mg/kg/hora como infusión a velocidad constante durante 24 horas (Vaala, 2003b).
- b) Tal como se expresa en "a", pero después de la primera hora: 25 mg/kg/hora por infusión IV a velocidad constante durante 1-3 días (Bentz, 2006b).

■ RUMIANTES:

Para la hipomagnesemia (pasto y otras tetanias relacionadas con magnesio):

- a) Bovinos: sulfato de magnesio al 20-50%: 200 ml SC, seguido por la infusión IV lenta de 500 ml de una solución de calcio/magnesio (borogluconato de calcio al 23%; cloruro de magnesio al 6%) (Phillips, 1988a).
- b) Bovinos: 350 ml (250 ml de borogluconato de calcio al 25% y 100 ml de sulfato de magnesio al 10%) por vía IV lenta. Si no es una mezcla comercial, primero administrar calcio. Las recurrencias son frecuentes después del tratamiento IV, y 350 ml SC de sulfato de magnesio al 20% pueden lograr niveles de magnesio más sostenidos. Los efectos adversos se pueden prevenir alternando el calcio y el magnesio. Continuar las medidas de control durante 4-7 días para evitar la recurrencia.
- c) Ovinos y caprinos: 50-100 ml de la solución antes mencionada (calcio/magnesio).

Para la tetania de la leche entera en terneros de 2-4 meses de edad:

a) 100 ml de sulfato de magnesio al 10%; seguido por la administración oral de óxido de magnesio en dosis diarias de 1 g oral (0-5 semanas de edad), 2 g oral (5-10 semanas de edad) y 3 g oral (10-15 semanas de edad) (Merrall y West, 1986).

PORCINOS:

Para el tratamiento adyuvante del síndrome de hipertermia maligna:

a) Sulfato de magnesio al 50%: dosis crecientes de 1 g invectadas por vía IV lenta hasta reducir la frecuencia cardíaca y el tono muscular. Emplear calcio si se produce paro cardíaco relacionado con el magnesio (Booth, 1988).

Controles

- Toxicidad, incluyendo la determinación del nivel sérico de mag-
- Signos físicos asociados con hipomagnesemia.
- Niveles séricos de calcio y potasio, si está indicado.

Química/Sinónimos

El sulfato de magnesio se presenta como cristales incoloros, pequeños, por lo usual acicalares, con sabor amargo salino. Es totalmente soluble en agua y poco soluble en alcohol. El producto inyectable (sulfato) tiene un pH de 5,5-7. Cada 1 g de sulfato de magnesio hexahidrato contiene 8,1 mEq de magnesio. El cloruro de magnesio contiene 9,25 mEq de magnesio/g.

El sulfato de magnesio también es conocido como: 518, sales de Epsom, magnesii sulfas, magnesium sulfuricum heptahidricum, sulfato de magnesio, sal amarum, sel anglais y sel de sedlitz; existen muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El sulfato de magnesio y el cloruro de magnesio para invección deben ser conservados a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar la congelación. La refrigeración puede producir precipitación o cristalización.

El sulfato de magnesio es físicamente compatible con las siguientes soluciones IV: dextrosa al 5%, solución lactada de Ringer y solución salina normal. También es compatible con gluconato de calcio, cefalotina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, cisplatino, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de metildopato, clorhidrato de metoclopramida (en jeringas), bitartrato de norepinefrina, penicilina G potásica, fosfato de potasio y clorhidrato de verapamilo. Además, en los conectores en Y es compatible con: aciclovir sódico, sulfato de amikacina, ampicilina sódica, carbenicilina disódica, naftato de cefamandol, cefazolina sódica, cefoperazona sódica, ceforanida, cefotaxima sódica, cefoxitina sódica, cefalotina sódica, cefapirina sódica, fosfato de clindamicina, fosfato de doxiciclina, lactobionato de eritromicina, clorhidrato de esmolol, sulfato de gentamicina, heparina sódica, sulfato de kanamicina, clorhidrato de labetolol, metronidazol (RTU), moxalactama disódica, nafcilina sódica, oxacilina sódica, piperacilina sódica, cloruro de potasio, clorhidrato de tetraciclina, ticarcilina disódica, sulfato de tobramicina, trimetoprima/sulfametoxazol, clorhidrato de vancomicina y complejo de vitamina B con C.

El sulfato de magnesio se considera físicamente incompatible cuando se mezcla con hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, salicilatos y muchos metales, incluyendo las siguientes soluciones o fármacos: emulsión lipoide 10%, gluceptato de calcio, clorhidrato de dobutamina, sulfato de polimixina B, clorhidrato de procaína y bicarbonato de sodio. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias especializadas o con un farmacéutico hospitalario para información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No hay productos para uso parenteral sólo con magnesio aprobados para medicina veterinaria. Sin embargo, existen varios productos comerciales que contienen magnesio y que también pueden incluir calcio, fósforo, potasio y/o dextrosa; consúltese el prospecto individual para información específica sobre la posología. Los nombres comerciales de estos productos incluyen: *Norcalciphos*® (Pfizer), *Cal-Dextro*® Special y #2 (Fort Dodge), y *CMPK*® y *Cal-Phos*® #2 (TechAmerica). Todos son productos vendidos bajo prescripción (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Magnesio, sulfato de (inyectable al 10%) (0,8 mEq/ml): 12,5% (1 mEq/ml) y 50% (4 mEq/ml) en ampollas con 2 ml, 10 ml y 20 ml; 2 ml cargados en frascos para 5 ml; frascos mono y multidosis con 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml y 50 ml, y jeringas descartables con 5 ml y 10 ml; genérico; (Rx).

Magnesio, cloruro de (inyectable): al 20% (1,97 mEq/ml) en frascos multidosis con 50 ml; al 10% (0,8 mEq/ml) en frascos con 20 ml y 50 ml y ampollas con 20 ml; al 12,5% (1 mEq/ml) en frascos con 20 ml; al 50% (4 mEq/ml) en frascos con 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml y 50 ml, jeringas con 5 ml y 10 ml; y ampollas con 2 ml y 10 ml; genérico; (Rx). Existen muchos productos con magnesio para uso oral en diversas formulaciones.

MANITOL

DIURÉTICO OSMÓTICO

Consideraciones al recetar

- Diurético osmótico empleado en la insuficiencia renal aguda oligúrica, para reducir la presión intraocular e intracerebral, para acrecentar la excreción urinaria de algunas toxinas y, con otros diuréticos, para reducir rápidamente el edema o la ascitis (cautela).
- ▶ Contraindicaciones: anuria secundaria a enfermedad renal, deshidratación marcada, hemorragia endocraneana (excepto durante la craneotomía), congestión o edema pulmonar grave.
- Detener el tratamiento si se han desarrollado insuficiencia cardíaca progresiva, congestión pulmonar o falla/daño renal progresivo.
- ▶ Efectos adversos: desequilibrios hidroelectrolíticos, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos), efectos cardiovasculares (edema pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia) y efectos neurológicos centrales (mareo, cefalea, etc.).
- ▶ Es fundamental supervisar la producción de orina y el estado hidroelectrolítico.
- Asegurarse de que los cristales estén en solución antes de la administración.

Usos/Indicaciones

El manitol es empleado para promover la diuresis en la insuficiencia renal aguda oligúrica, reducir la presión intraocular e intracerebral, aumentar la excreción urinaria de algunas toxinas (por ej., aspirina, ciertos barbitúricos, bromuros, etilenglicol) y, usado con otros diuréticos, para reducir rápidamente el edema o la ascitis cuando resulte apropiado (véase Contraindicaciones/Precauciones). En las personas, también se utiliza como solución de lavado durante las resecciones prostáticas transuretrales.

Farmacología/Acciones

Después de la administración IV, el manitol se filtra libremente en el glomérulo y apenas se reabsorbe en los túbulos. El incremento

de la presión osmótica impide que el agua sea reabsorbida en el túbulo. Para ser efectivo, debe haber suficiente flujo sanguíneo renal y filtración a fin de que el manitol alcance los túbulos. Si bien el agua se excreta proporcionalmente a una tasa mayor, también se acrecienta la excreción de sodio, de otros electrólitos, de ácido úrico y de urea.

El manitol puede tener efecto nefroprotector al evitar que las nefrotoxinas se acumulen en el líquido tubular. Asimismo, puede aumentar el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular al causar dilatación arteriolar y disminución de la resistencia vascular y la viscosidad sanguínea.

El manitol no ingresa en forma apreciable en el ojo o el SNC, pero puede disminuir la presión intraocular y del líquido cefalorraquídeo mediante sus efectos osmóticos. Después de suspender la administración del fármaco puede haber aumento por rebote de las presiones del líquido cefalorraquídeo.

Farmacocinética

Aun cuando se pensaba que no era absorbido desde el tracto gastrointestinal, hasta el 17% de una dosis oral se excreta sin modificar en la orina de las personas. Después de la dosis IV, el manitol se distribuye en el compartimiento extracelular y no penetra en el ojo. A menos que el paciente reciba dosis muy altas, presente acidosis o exista pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica, no ingresa en el SNC.

Sólo el 7-10% del manitol se metaboliza; el resto es excretado sin cambios en la orina. La vida media de eliminación del manitol es, aproximadamente, 100 minutos en personas adultas. La vida media en bovinos y ovinos es 40-60 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El manitol está contraindicado en pacientes con anuria secundaria a enfermedad renal, deshidratación marcada, hemorragia endocraneana (excepto durante la craneotomía) y congestión o edema pulmonar grave.

Cuando se usa para el aumento de la presión en el líquido cefalorraquídeo, se requiere una membrana capilar intacta para que sea eficaz. Si esta membrana está rota, el manitol puede filtrar hacia el intersticio cerebral y aumentar el edema cerebral.

La administración de manitol debe ser suspendida si se presentan insuficiencia cardíaca progresiva, congestión pulmonar, daño o falla renal paulatina (incluyendo el aumento de la azotemia y la oliguria).

El manitol está relativamente contraindicado en el tratamiento de glaucomas secundarios, ya que puede cruzar la barrera hemato-acuosa dañada y aumentar la presión intraocular.

No administrar más que una dosis de prueba hasta determinar si el paciente tiene función renal y producción de orina. Se debe implementar una fluidoterapia adecuada en los animales deshidratados antes de iniciar el tratamiento con manitol. No administrar manitol con productos de sangre entera, a menos que se agregue un mínimo de 20 mEq/L de cloruro de sodio a la solución porque puede producirse seudoaglutinación.

Asegurarse de que cualquier cristal formado sea redisuelto antes de la administración; también se recomienda usar una tubuladura con filtro para la administración.

Efectos adversos

Los desequilibrios hidroelectrolíticos son los efectos adversos más preocupantes que suelen presentarse durante la administración de manitol. Son fundamentales la supervisión y el soporte adecuados.

Cuando se usa para la insuficiencia renal oligúrica, existe la posibilidad de producir una sobrecarga de volumen si la oliguria persiste. Otros efectos adversos que pueden ser reconocidos son los gastrointestinales (náuseas, vómitos), los cardiovasculares (edema pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia) y los neurológicos centrales (mareo, cefalea, etc.).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para su empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

No se sabe si se excreta en la leche, pero es poco probable que represente un riesgo significativo para los lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis inadvertida puede ocasionar excreción excesiva de sodio, potasio y cloruro. Si la producción de orina es inadecuada, puede producirse intoxicación hídrica o edema pulmonar. Suspender la administración de manitol; supervisar y corregir las anormalidades hidroelectrolíticas. La hemodiálisis es efectiva para depurar el manitol.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben manitol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- LITIO. El manitol puede aumentar la eliminación renal de litio.
- SOTALOL. Los efectos del manitol sobre el potasio y el magnesio pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo OT.

Consideraciones de laboratorio

■ El manitol puede interferir en las determinaciones de fósforo inorgánico y etilenglicol en sangre.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Para el tratamiento de la falla renal oligúrica:

- a) Después de corregir las alteraciones hidroelectrolíticas y ácido/base, y determinar que el paciente no es anúrico: manitol (en solución al 20-25%) a 0,25-0,5 g/kg IV en un lapso de 5-10 minutos. Si hay diuresis, puede repetirse cada 4-6 horas o se administra como infusión IV a velocidad constante (en solución al 8-10%) durante las primeras 12-24 horas de tratamiento (Polzin, 2005a).
- b) Después de la rehidratación, pero sin sobrecarga de líquido, dar el manitol a 0,25-0,5 g/kg IV lento (en 5-10 minutos); repetir la dosis a intervalos de 30-40 minutos hasta 1,5 g/kg total acumulado, El autor prefiere usar furosemida para la insuficiencia renal aguda (Bersenas, 2007).
- c) En animales con repleción de líquido: 0,5 g/kg IV en 20-30 minutos; si se presenta una diuresis significativa dentro de los 30 minutos, se lo puede administrar por infusión IV a velocidad constante a 60-120 mg/kg/h IV o en bolos intermitentes repetidos cada 4-6 horas. El manitol está contraindicado en pacientes que aún están deshidratados, son hipovolémicos o que presentan anuria (Waddell, 2007a).
- d) Después de la rehidratación, administrar manitol a 0,5 g/kg IV lento; repetir la dosis a intervalos de 15 minutos hasta 1,5 g/kg total acumulado. La producción de orina debería co-

menzar a los 15 minutos; supervisar con cautela por posible deshidratación y administrar líquidos si es necesario para mantener el equilibrio (Breitschwerdt, 1988).

Para el tratamiento adyuvante del glaucoma agudo:

- a) Droga de primera elección en el paciente agudo: 0,5-1 g/kg IV dado en 15-20 minutos; retirar el agua durante 3-4 horas. La reducción de la presión intraocular comienza en 20-30 minutos y el efecto dura 4-6 horas. La eficacia es menor en pacientes con uveítis anterior (Wilkie, 2002).
- b) Si el latanaprost (*Xalatan*®) no afecta el tamaño pupilar y no comienza a reducir la presión intraocular después de una hora, dar manitol al 20% a 1-2 g/kg IV en 20 minutos y retirar el agua durante 1-2 horas. El efecto máximo se produce a los 90 minutos, aproximadamente, después de la administración (Millichamp, 2006).

Para el tratamiento adyuvante por aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo/edema cerebral:

- a) 0,5-1,5 g/kg IV en 10-20 minutos. El efecto máximo ocurre 10-20 minutos después de la administración y dura 2-5 horas. Puede repetirse cada 6-8 horas, en función de la respuesta clínica y la medición de la presión intracraneana. No utilizar si el paciente está hipovolémico. Determinar la osmolalidad sérica y los electrólitos (McDonnell, 2004).
- b) 0,25-1 g/kg cada 4-6 horas, IV, según sea necesario (Barton, 2002b).
- c) Secundario al trauma: 100-500 mg/kg IV lento; si se observa una respuesta positiva, se lo puede repetir cada 2 horas, 3 aplicaciones. La infusión de cristaloides puede requerir un ajuste, para evitar la deshidratación o la hipovolemia. Se puede administrar furosemida a 0,75 mg/kg antes del manitol, a los efectos de reducir la formación de líquido cefalorraquídeo (Rudloff, 2006a).
- d) Secundario al trauma: 0,5-1 g/kg IV seguido 20 minutos más tarde por furosemida (1 mg/kg IV). Hay posibles riesgos de empeorar una hemorragia intracraneana, pero los pacientes que están agonizando ante sus ojos pueden beneficarse ante esta terapia agresiva (Mazzaferro, 2007).

Para medir la tasa de filtración glomerular en perros:

 a) 1,1-2,2 g/kg IV lentamente en 15-30 minutos (McConnell y Hughey, 1987).

■ BOVINOS, PORCINOS, OVINOS Y CAPRINOS:

Para el tratamiento adyuvante del edema cerebral:

 a) 1-3 g/kg IV (por lo general, con glucocorticoides y/o DMSO) (Dill, 1986).

Como diurético para la insuficiencia renal oligúrica:

a) 1-2 g/kg (5-10 ml de una solución al 20%) IV después de rehidratar; supervisar el flujo de orina y el balance hídrico (Osweiler, 1986).

EQUINOS:

 a) 0,25-2 g/kg como solución al 20% por infusión IV lenta (Schultz, 1986).

Controles

- Electrólitos séricos, osmolalidad.
- Concentración sérica del nitrógeno ureico y la creatinina.
- Producción de orina.
- Presión venosa central, si es factible.
- Auscultación pulmonar.

Información al cliente

 El manitol debe ser administrado por personal profesional en un medio donde se puedan hacer los controles adecuados.

Ouímica/Sinónimos

El manitol, un diurético osmótico, se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro, de sabor dulce, con un punto de fusión de 165-168 °C y un pK_a de 3,4. Un gramo es soluble en 5,5 ml de agua (a 25 °C) y es muy poco soluble en alcohol. Los productos inyectables comerciales tienen un pH aproximado de 4,5-7.

El manitol también puede ser conocido como: ácido cordicépico, E421, manita, azúcar mana, mannita, manitolum, Eufusol M 20, Am-Vet®, Isotol®, Manicol®, Mannitol Inyection 20%®, Manniject®, Maniton®, Mannistol®, MannitLosung®, Mannite®, Mede-Prep®, Osmofundin 15%N®, Osmofundin 20%®, Osmofundina®, Osmofundina Concentrada®, Osmorol®, Osmosteril® 20%, Resectisol® y Thomaemannil®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Se recomienda almacenar las soluciones con manitol a temperatura ambiente; evitar la congelación.

La cristalización puede ocurrir a bajas temperaturas en concentraciones mayores del 15%. La resolubilización de los cristales puede ser llevada a cabo calentando el frasco en agua caliente (hasta 80 °C). Enfriar a temperatura corporal antes de ser administrado. Como alternativa, se ha sugerido el uso de una cámara de conservación calentada (35-50 °C), a los efectos de asegurar que el producto soluble esté disponible en todo momento. Se ha recomendado colocar las ampollas/frascos de vidrio en microondas, pero se documentaron explosiones y este procedimiento no puede ser recomendado. Las soluciones supersaturadas de manitol en bolsas de PVC pueden mostrar un precipitado floculento blanco que tiende a reaparecer incluso después del calentamiento.

Los fármacos considerados físicamente compatibles con manitol incluyen: sulfato de amikacina, tosilato de bretilio, naftato de cefamandol, cefoxitina sódica, clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de dopamina, sulfato de gentamicina, clorhidrato de metoclopramida, sulfato de netilmicina, sulfato de tobramicina y clorhidrato de verapamilo.

El manitol no debe ser incorporado en productos de sangre entera para transfusión. El cloruro de sodio o de potasio puede causar precipitación del manitol en la solución cuando la concentración es igual o superior al 20%. El manitol puede ser físicamente incompatible cuando se mezcla con soluciones ácidas o alcalinas fuertes.

El manitol se considera estable cuando está en mezcla con cisplatino durante un lapso breve, pero la premezcla anticipada de estos agentes debe evitarse porque se puede formar un complejo entre ellos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Manitol para inyección al 20% (20 g/100 ml) en frascos monodosis con 100 ml. *Am-Vet Mannitol Injection 20*% (IVX); genérico (Phoenix Pharm, Neogen); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

Manitol para inyección al 18% (180 mg/ml) en frascos con 100 ml; Manniject® (Butler); genérico (Vedco); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Manitol para inyección al 5% (50 mg/ml; 275 mOsm/L) en 1000 ml. al 10% (100 mg/ml; 550 mOsm/L) en 500 ml y 1000 ml. al 15% (150 mg/ml; 825 mOsm/L) en 150 ml y 500 ml. al 20% (200 mg/ml; 1100 mOsm/L) en 250 ml y 500 ml. al 25% (250 mg/ml; 1375 mOsm/L) en frascos y jeringas de 50 ml (12,5 g/frasco); genérico; (Rx).

Manitol solución (para lavado genitourinario); 5 g/100 ml en agua destilada (275 mOsm/L) en 2000 ml; Resectisol® (Kendall McGaw); (Rx).

MARBOFLOXACINA

Zeniquin®

ANTIBIÓTICO FLUOROQUINOLONA

Consideraciones al recetar

- Antibiótico fluoroquinolona para uso veterinario por vía oral efectivo contra varios microorganismos patógenos.
- ▶ Sin eficacia contra los anaerobios.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a las fluoroquinolonas; relativamente contraindicado en animales jóvenes en crecimiento, debido a anormalidades en el cartílago.
- Cautela: insuficiencia renal o hepática, deshidratación, pacientes con convulsiones.
- ▶ Efectos adversos: alteraciones gastrointestinales; no parece causar toxicidad ocular en los gatos.
- Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La marbofloxacina está aprobada para el tratamiento de las infecciones asociadas con las bacterias susceptibles en perros y gatos.

Farmacología/Acciones

La marbofloxacina es un agente bactericida. La actividad bactericida de la marbofloxacina depende de la concentración; la muerte de las bacterias susceptibles ocurre dentro de los 20-30 minutos de exposición. De modo similar a otras fluoroquinolonas, la marbofloxacina ha demostrado un efecto posantibiótico significativo en bacterias gramnegativas y grampositivas, y es activa tanto en la fase estacionaria como en la de crecimiento de la replicación microbiana.

Su mecanismo de acción no es comprendido del todo, pero se cree que actuaría inhibiendo la ADN-girasa (una topoisomerasa tipo II) bacteriana, con lo cual se impediría el superenrollamiento y la síntesis de ADN.

La marbofloxacina tiene un espectro de actividad similar a otros agentes veterinarios disponibles en el comercio. Estos agentes tienen buena actividad contra muchos bacilos y cocos gramnegativos, incluyendo a la mayoría de las especies y las cepas de Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella spp, E. coli, Enterobacter, Campylobacter, Shigella, Salmonella, Aeromonas, Haemophilus, Proteus, Yersinia, Serratia y Vibrio spp. Otros microorganismos que suelen ser susceptibles comprenden Brucella spp, Chlamydia trachomatis, Staphylococcus (incluyendo cepas productoras de penicilinasa y resistentes a la meticilina), Mycoplasma y Mycobacterium spp (no el agente etiológico de la enfermedad de Johne).

Las fluoroquinolonas tienen actividad variable contra la mayoría de los estreptococos y, por lo general, no se las recomienda para estas infecciones. Estos agentes tienen actividad débil contra la mayoría de los anaerobios v son ineficientes en el tratamiento de las infecciones anaeróbicas.

La resistencia ocurre por mutación, de manera particular con Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter y enterococos, pero se considera que la resistencia mediada por plásmidos sólo ocurre en situaciones excepcionales.

Farmacocinética

En los perros, la marbofloxacina se caracteriza por ser absorbida con rapidez después de la administración oral con una biodisponibilidad del 94%. Los niveles plasmáticos máximos se presentan en 1,5 horas. La afinidad proteica es reducida y el volumen de distribución aparente es 1,2-1,9 L/kg. La vida media de eliminación promedio es 9-12 horas. Este fármaco se elimina sin modificar por la orina (40%) y la bilis/materia fecal. Solo un 15% de la dosis se metaboliza en el hígado.

En los gatos, la absorción posterior a la administración oral es casi completa y produce niveles séricos máximos 1-2 horas después de la toma. La vida media de eliminación terminal es de casi 13 horas.

El deterioro renal no modifica en forma significativa las dosis del medicamento requeridos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Como otras quinolonas, la marbofloxacina está contraindicada en perros de razas pequeñas a medianas hasta los 8 meses de vida, en las razas caninas grandes hasta los 12 meses y en las gigantes hasta los 18 meses de edad. En el prospecto también figura como contraindicada en gatos menores de 12 meses. Las quinolonas también están contraindicadas en los pacientes hipersensibles a ellas.

La marbofloxacina puede causar (en raras ocasiones) estimulación del sistema nervioso central y debería ser empleada con cautela en pacientes que tienen trastornos convulsivos.

La FDA prohibió el uso de esta droga en animales productores de alimentos.

Efectos adversos

Con la excepción de las posibles anormalidades cartilaginosas en los animales jóvenes (véase Contraindicaciones), el perfil de efectos adversos de la marbofloxacina se limita, la mayoría de las veces, a la disfunción gastrointestinal (vómitos, anorexia, deposiciones blandas, diarrea) y a la actividad reducida.

Otras fluorquinolonas han causado (en raras ocasiones) elevación de la actividad de las enzimas hepáticas, ataxia, convulsiones, depresión, letargo y nerviosismo en los perros. Podrían presentarse reacciones de hipersensibilidad o cristaluria.

No se sabe si también puede inducir la toxicidad ocular que ha sido documentada con la enrofloxacina en dosis altas en felinos. Si bien es poco probable, la base de datos de la FDA acerca de Reacciones Adversas por Drogas ha recibido 14 informes (hasta el 3 de julio de 2007) de ceguera asociada con la marbofloxacina. No se pudo probar el efecto causal, pero se deben usar dosis altas con cuidado.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se estableció la seguridad de la marbofloxacina durante la gestación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que una sobredosis aguda de marbofloxacina produzca signos más preocupantes que anorexia y vómitos, pero podrían presentarse los efectos adversos antes mencionados. Los perros que recibieron 55 mg/kg por día durante 12 días experimentaron anorexia, vómitos, deshidratación, temblores, piel eritematosa, tumefacción facial, letargo y pérdida de peso.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben marbofloxacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS/PRODUCTOS LÁCTEOS QUE CONTIENEN CATIO-NES (Mg++, Al+++ y Ca++) pueden unirse a la marbofloxacina e impedir su absorción; separar la administración de estos productos en al menos 2 horas.
- OTROS ANTIBIÓTICOS (aminoglucósidos, cefalosporinas de 3^{ra} generación, penicilinas de espectro extendido). Con estos compuestos puede producirse sinergismo contra algunas bacterias (en particular, Pseudomonas aeruginosa), pero no es predecible. Aunque la marbofloxacina tiene mínima actividad contra los anaerobios, se ha informado el desarrollo de sinergismo in vitro cuando se usa con clindamicina contra cepas de Peptostreptococcus, Lactobacillus y Bacteroides fragilis.
- CICLOSPORINA. Los fluoroquinolonas pueden exacerbar la nefrotoxicidad y reducir el metabolismo de la ciclosporina (usadas por vía sistémica).
- FLUNIXINA. Se ha demostrado en los perros un aumento del área bajo la curva y la vida media de eliminación de la enrofloxacina, y esta última aumenta el área bajo la curva y la vida media de eliminación del flunixin; se desconoce si otro AINE interactúa con la marbofloxacina en los perros.
- GLIBURIDA. Es posible la presentación de hipoglucemia grave.
- HIERRO, CINC (por vía oral). Disminuyen la absorción de la marbofloxacina; separar la administración de ambos productos al menos en dos horas.
- METOTREXATO. Es posible el aumento de los niveles del MTX con la concomitante toxicidad.
- NITROFURANTOÍNA. Puede antagonizar la actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas y su uso concomitante no se recomienda.
- FENITOÍNA. La marbofloxacina puede alterar los niveles de fenitoína.
- PROBENECIDA. Bloquea la secreción tubular de ciprofloxacina y puede también aumentar los niveles en sangre y la vida media de la marbofloxacina
- SUCRALFATO. Puede inhibir la absorción de la marbofloxacina; separar la administración de ambas drogas en al menos 2 horas.
- TEOFILINA. La marbofloxacina puede aumentar los niveles en sangre de la teofilina.
- WARFARINA. Es posible que se produzca un aumento de los efectos de la warfarina.

Consideraciones de laboratorio

■ En algunas personas, las fluoroquinolonas han aumentado los niveles séricos de las enzimas hepáticas, el nitrógeno ureico y la creatinina, y disminuido el hematócrito. La importancia clínica de estos cambios leves es desconocida en la actualidad.

Posologías

CANINOS Y FELINOS:

a) Para infecciones susceptibles (en vías urinarias, piel y tejidos blandos): 2,75-5,5 mg/kg oral 1 vez por día. Administrar durante 2-3 días, más allá del cese de las manifestaciones clínicas (infecciones cutáneas/partes blandas), y como mínimo 10 días (para vías urinarias). Si no se advierte evolución favorable luego de 5 días, reconsiderar el diagnóstico. La duración máxima del tratamiento es de 30 días (Prospecto del producto; *Zeniquin®* – Pfizer).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

Administrar según prescripción veterinaria; no suspender el tratamiento solo porque el animal parece estar bien.

Química/Sinónimos

Antibiótico sintético del tipo fluoroquinolona, la marbofloxacina es soluble en agua, pero la solubilidad disminuye a medida que aumenta el pH.

La marbofloxacina también puede ser conocida como: Ro 9-1168, Marbocyl® o Zeniquin®

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de marbofloxacina deben ser almacenadas a temperaturas no mayores de 30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Marbofloxacina (tabletas): 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg; *Zeniquin*® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos y felinos. No debe ser utilizado en animales destinados a consumo.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

MAROPITANT, CITRATO DE

Cerenia®

ANTIEMÉTICO ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE NEUROCININA (NK₁)

Consideraciones al recetar

- Antiemético aprobado para uso veterinario en peros de 16 semanas de edad o más; también se ha usado fuera de aprobación en gatos.
- Actúa sobre el centro del vómito; por lo tanto, es efectivo para los vómitos mediados por mecanismos periféricos o centrales.
- La inyección subcutánea está autorizada para la prevención y el tratamiento de los vómitos agudos.
- La forma oral está autorizada para la prevención de los vómitos agudos y la prevención de los vómitos debidos a la enfermedad del movimiento (cinetosis); las dosis orales son diferentes para cada indicación.
- La dosis oral es más alta que la subcutánea debido a la menor biodisponibilidad de las tabletas.

Monografía de Dinah Jordan, PharmD, DICVP

Usos/Indicaciones

El citrato de maropitant en solución inyectable está indicado para la prevención y el tratamiento del vómito agudo en perros; las tabletas están indicadas para la prevención del vómito agudo y la prevención del vómito causado por la enfermedad del movimiento. Ambas formulaciones han sido usadas de manera extrarrótulo en gatos.

Farmacología/Acciones

El maropitant es un antagonista de los receptores de la neurocinina- $1 (NK_1)$ que actúa en el sistema nervioso central inhibiendo la sustancia P, el neurotransmisor clave involucrado en el vómito. El maropitant suprime el vómito mediado tanto por vía central como periférica.

Farmacocinética

En los perros, el maropitant es absorbido con rapidez después de la administración oral y subcutánea (SC). La concentración plasmática máxima (Tmax) se produce en menos de 1 hora después de dar 1 mg/kg SC y en menos de 2 horas después de la administración oral de 2 u 8 mg/kg. Luego de la administración oral, la biodisponibilidad es del 24% (2 mg/kg) y 37% (8 mg/kg), lo que sugiere un metabolismo de primer paso, que se satura en las dosis más altas. La presencia de alimento no afecta a la biodisponibilidad.

El maropitant sigue una farmacocinética no lineal a las dosis terapéuticas orales, pero es aproximadamente lineal en dosis altas (20-50 mg/kg). La biodisponibilidad es del 91% después de la administración SC de 1 mg/kg. Se observa una relación de acumulación de 1,5 después de la dosificación de 1 vez por día durante 5 días consecutivos a 1 mg/kg SC o 2 mg/kg oral. La relación de acumulación es 2,18 después de 2 días consecutivos a 8 mg/kg oral por día.

El metabolismo hepático del maropitant involucra a dos enzimas del grupo citocromo P450: CYP2D15 (baja capacidad, alta afinidad) y CYP3A12 (alta capacidad, baja afinidad). La cinética no lineal a la dosis oral de 2-16 mg/kg puede deberse a la saturación de la enzima de baja capacidad y al aumento del compromiso de CYP3A12 a dosis más altas. Se han identificado 21 metabolitos; el principal (farmacológicamente activo) es el CJ18,518, un producto de la hidroxilación. La unión a las proteínas plasmáticas del maropitant es alta (99,5%). La vida media es 8,84 horas (rango: 6,07-17,7 horas) para una dosis de 1 mg/kg SC; 4,03 horas (rango: 2,58-7,09 horas) a 2 mg/kg. El maropitant es eliminado principalmente por el hígado. La recuperación urinaria del maropitant y de su principal metabolito es mínima (menos del 1%). Se han observado grandes variaciones entre pacientes.

No hay información sobre la farmacocinética del maropitant en gatos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Emplear con precaución en perros con disfunción hepática.

Usar con cuidado con otros medicamentos que tienen alta tasa de unión a las proteínas, aunque no se ha determinado la importancia clínica de este hecho.

Efectos adversos

El maropitant es bien tolerado por los perros. Los vómitos previos al viaje y la hipersalivación son los dos efectos colaterales más comunes observados después de la administración de tabletas a las dosis más altas requeridas para la prevención de la enfermedad del movimiento. Se ha documentado inflamación y dolor en el sitio de inyección después de la aplicación SC de la droga. La diarrea (4-8%) y la anorexia (1,5-5,2%) fueron los

efectos colaterales más comunes observados en estudios a campo realizados en los EE.UU.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro del maropitant no ha sido evaluado en los perros durante el apareamiento, la preñez o la lactancia. El maropitant sólo debe ser usado en perras preñadas o en lactancia después de haber evaluado los beneficios y los riesgos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se ha estudiado la toxicidad en una sola dosis en ratones y ratas después de la administración oral e intravenosa. No se han descrito efectos adversos después de la administración oral de hasta 30 mg/kg (en ratones) y 100 mg/kg (en ratas), y después de la administración IV de 6,5 mg/kg (en ratones) y 2,5 mg/kg (en ratas). Los signos clínicos de la sobredosificación en ratones y ratas fueron similares e independientes de la vía de administración, e incluyeron disminución de la actividad, respiración laboriosa e irregular, ataxia y temblores. También se han observado salivación, descarga nasal y respiración "rasposa" luego de la dosificación oral en ratas, mientras que algunos ratones y ratas evidenciaron orina rojiza tras la administración intravenosa.

En los perros, se ha confirmado tolerancia en dosis de hasta 3 veces la recomendada (8 mg/kg oral), durante 3 veces más tiempo que el propuesto como duración máxima del tratamiento. Un estudio sobre cumplimiento terapéutico no reveló efectos adversos en perros después de dosis orales repetidas administradas de manera forzada (5 mg/kg/día oral durante 93 días). En el mismo estudio a 20 mg/kg/ día, los efectos incluyeron vómitos en dos hembras el primer día, pérdida de peso del 8-15% cuando se lo comparó con el peso al inicio del tratamiento, cambios electrocardiográficos (ligeros aumentos en el intervalo PR, la duración de la onda P y la amplitud de la onda R), ligera disminución de la albúmina sérica y ligero aumento del peso adrenal (en las hembras) en ambos sexos.

Se han realizado estudios de toxicidad oral con el principal metabolito en ratones, ratas, conejos y perros; se halló que el metabolito fue bien tolerado.

Interacciones medicamentosas

Al momento de escribir este texto, no se habían encontrado interacciones medicamentosas específicas. Durante estudios de seguridad y eficacia a campo, se usaron varios medicamentos junto con el maropitant. Muchos perros recibieron múltiples medicamentos. El utilizado en forma conjunta con mayor frecuencia fue el metronidazol. Otros medicamentos usados conjuntamente con frecuencia incluyeron: soluciones de dextrosa/Ringer para inyección IV, cloruro de sodio IV, amoxicilina, ampicilina, cefazolina, cefalexina, enrofloxacina, sulfametoxazol/trimetoprima, afamotidina, sucralfato, cimetidina, dexametasona, ivermectina, ivermectina/pirantel, pirantel, lufenuron/milbemicina, milbemicina, moxidectina, vitamina B y vacunas. No se observó problema alguno con ninguna de estas drogas en su uso conjunto con el maropitant.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones de laboratorio para destacar.

Posologías

CANINOS:

(Nota: las siguientes dosis han sido usadas de manera extrarrótulo en gatos - Jordan).

Prevención del vómito agudo:

1 mg/kg SC al menos 1 hora antes del evento emetogénico previsto y cada 24 horas después de éste, hasta 5 días consecutivos.

2 mg/kg oral, al menos 2 horas antes del evento emetogénico previsto y cada 24 horas después de éste hasta 5 días consecutivos.

Tratamiento del vómito agudo:

1 mg/kg SC cada 24 horas hasta 5 días consecutivos.

Nota: si se requiere un tratamiento más prolongado, se recomienda un período de lavado de 48 horas debido al efecto acumulativo del fármaco.

Prevención del vómito debido a la enfermedad del movimiento: 8 mg/kg (dosis mínima) oral, al menos 2 horas antes del viaje y cada 24 horas hasta 2 días consecutivos.

Nota: si se requiere un tratamiento más prolongado, se recomienda un período de lavado de 72 horas (Información en el prospecto del producto; Cerenia® - Pfizer).

Controles

- Eficacia médica, medida por la disminución de los episodios de
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Las tabletas no deben ser mezcladas con el alimento, ya que esto puede demorar su disolución.
- Evitar el ayuno prolongado antes de la administración de las ta-
- Dar un poco de comida, 1 hora antes de la administración de las tabletas cuando éstas se administran para la enfermedad del movimiento, minimizará la presentación del vómito antes del viaje y después de la administración.

Química/Sinónimos

Clasificado como un sustituto de la quinuclidina; el peso molecular del maropitant es 678,81. El nombre químico es citrato de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-tert-butil-2-metoxibencil) quinuclidina-3-amina.

El maropitant también puede ser conocido como CJ-11,972.

Almacenamiento/Estabilidad

El maropitant inyectable (en solución) contiene un conservante y se presenta en frascos multidosis. Este frasco debe ser almacenado a temperatura ambiente (20-25 °C); se permite el traslado entre 15 y 30 °C. El prospecto del producto indica que éste debe ser usado dentro de los 28 días de la primera punción realizada en el frasco, siguiendo los requerimientos de la FDA. Aunque el producto puede ser químicamente estable más allá de ese tiempo, las múltiples punciones pueden conducir a su contaminación; por lo tanto, hay que desalentar el uso del producto más allá de este lapso.

Las tabletas de maropitant se presentan dentro de una lámina que las protege contra la absorción de la humedad, lo que se observó en un envoltorio menos protector. Un estudio de estabilidad llevado a cabo en Europa indicó que las tabletas extraídas de su "blíster" y partidas no perdieron potencia durante el período de 48 horas de la prueba.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Maropitant, citrato de (solución inyectable): 10 mg/ml en frascos multidosis con 20 ml; Cerenia® (Pfizer); (Rx). Autorizado para su uso en perros.

Maropitant, citrato de (tabletas): 16 mg, 24 mg, 60 mg y 160 mg, en forma de "blíster" con 4 tabletas cada uno, en cajas con 10 blísteres. Las tabletas son de color durazno y ranuradas, y tienen impreso MPT en un lado y el logo de Pfizer en el otro; *Cerenia*® (Pfizer); (Rx). Autorizado para su uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

MECLICINA, CLORHIDRATO DE

Antivert®

ANTIHISTAMÍNICO/ANTIEMÉTICO

Consideraciones al recetar

- Antihistamínico con efectos sedantes y antieméticos, empleado principalmente para la cinetosis (enfermedad del movimiento).
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida.
- Cautela: hipertrofia prostática, obstrucción del cuello vesical, insuficiencia cardíaca grave, glaucoma de ángulo cerrado u obstrucción piloroduodenal.
- ▶ Efectos adversos: sedación; se pueden notar con menor frecuencia efectos anticolinérgicos (sequedad de membranas mucosas y ojos, taquicardia, etc.). Posible estimulación nerviosa central contradictoria.

Usos/Indicaciones

La meclicina se emplea principalmente en animales pequeños como antiemético y para el tratamiento y la prevención de la cinetosis.

Farmacología/Acciones

La meclicina es un antihistamínico piperacina y, además de su actividad como tal, también posee efectos antieméticos, depresores sobre el SNC, antiespasmódicos y anestésicos locales. Los mecanismos de acción exacto asociado a sus efectos antieméticos y anticinetósicos no se comprenden del todo, pero serían el resultado de la actividad anticolinérgica y depresora del SNC. Es probable que el efecto antiemético esté mediado a través de la zona quimiorreceptora gatillo.

Farmacocinética

Hay muy poca información disponible. La meclicina se metaboliza en el hígado y tiene una vida media sérica de alrededor de 6 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La meclicina está contraindicada en pacientes hipersensibles a este agente. Se la debe utilizar con prudencia en pacientes con hipertrofia prostática, obstrucción del cuello vesical, insuficiencia cardíaca grave, glaucoma de ángulo cerrado u obstrucción piloroduodenal.

Efectos adversos

El efecto adverso usual comunicado con la meclicina es la sedación; con menor frecuencia se pueden notar efectos anticolinérgicos (sequedad de membranas mucosas y ojos, taquicardia, etc.). Se describió también una estimulación del SNC contradictoria. Los gatos pueden desarrollar inapetencia mientras reciben este medicamento.

Seguridad en reproducción y lactancia

La meclicina en dosis altas se considera teratogénica en animales de laboratorio; se observó desarrollo de paladar hendido en ratas que recibieron 25-50 veces la dosis autorizada. Sin embargo, se sugirió que en las personas la meclicina posee el riesgo más bajo de teratogenicidad entre las drogas antieméticas y que es el agente de primera elección para tratar las náuseas y los vómitos asociados con el embarazo. En las personas, la FDA categoriza a este medicamento en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Se desconoce si ingresa en la leche y su actividad anticolinérgica podría inhibir la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis moderada puede producir somnolencia alternada con hiperexcitabilidad.

Las sobredosis masivas pueden provocar una profunda depresión del SNC, alucinaciones, convulsiones y otras acciones anticolinérgicas (taquicardia, retención urinaria, etc.). El tratamiento debe ser sintomático y de sostén. Considerar el vaciamiento intestinal cuando los pacientes se presentan poco después de la ingestión. Evitar los medicamentos depresores respiratorios.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben meclicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DEPRESORES DEL SNC. El uso con otros depresores del SNC puede causar sedación aditiva.
- DROGAS ANTICOLINÉRGICAS. El uso de otros agentes anticolinérgicos puede causar efectos anticolinérgicos aditivos.

Consideraciones de laboratorio

Por ser un compuesto antihistamínico, puede afectar los resultados de las intradermorreacciones con extractos alergénicos. No emplear dentro de los 3-7 días antes del procedimiento.

Posologías

CANINOS:

- a) Para el tratamiento de soporte de la enfermedad vestibular periférica: 25 mg/perro oral, 1 vez por día. Por lo general, el tratamiento no es necesario más allá de las 72-96 horas (Hoskins, 2005c).
- b) 25 mg/perro oral 1 vez por día. Para cinetosis, administrar 1 hora antes del viaje (Papich, 1992).
- c) Como antihistamínico: 25 mg oral 1 vez por día (Bevier, 1990).
- d) Como antiemético: 4 mg/kg/día, oral (Dowling, 2003a).
- e) Para el tratamiento paliativo del vértigo: 25 mg/perro oral 1 vez por día (Schubert, 2007).

FELINOS:

- a) 12,5 mg/gato oral 1 vez por día (Pearce, 2006a).
- b) 6,25 mg/5 kg oral (Day, 1993).
- c) Como antiemético: 4 mg/kg/día, oral (Dowling, 2003a).

d) Para el tratamiento paliativo del vértigo: 12,5 mg por gato oral 1 vez por día (Schubert, 2007).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para rodadas, tortícolis, cinetosis: 2-12 mg/kg oral 1 vez por día (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: para el tratamiento adyuvante de la tortícolis, inclinación de la cabeza: 12,5 mg totales oral cada 12-24 horas (Johnson, 2006e).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

■ Cuando se utiliza para la prevención de la cinetosis, instruir al propietario para que administre el medicamento 30-60 minutos antes del viaje.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de meclicina es un antihistamínico antiemético derivado de la piperacina.

La meclicina también puede ser conocida como: clorhidrato de meclocina, clorhidrato de meclicina, cloruro de meclizinium, meclozini hidrochloridum, clorhidrato de paracloramina, Agyrax®, Ancolan®, Antivert®, Antrizine®, Bonamine®, Bonine®, Calmonal®, Chiclida®, D-Vert 30®, Dizmiss®, Dramamine II®, Dramine®, Duremesan®, Emetostop®, Marevit®, MerioD®, Navicalm®, Neo-Istafene®, Nico-Vert®, Peremesin®, Peremesin N®, Peremesine®, Postadoxin N®, Postafen®, Postafene®, Ru-Vert-M®, Sea-Legs®, Suprimal®, Vergon® y Vertin®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos con meclicina deben ser almacenados a temperatura ambiente en recipientes bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Meclicina, clorhidrato de (tabletas): 12,5 mg, 25 mg (simple y masticable) y 50 mg; Antivert® (Pfizer); (Rx); Antrizine® (Major); (Rx); Antivert/25® (Pfizer US); (Rx); Dramamine® Less Drowsy Formula (Pfizer); (producto de venta libre); Bonine® (Pfizer Consumer); (producto de venta libre); Antivert/50® (Pfizer); (Rx); genérico; (producto de venta libre y Rx).

Meclicina (cápsulas): 25 mg; Meni-D® (Seatrace); (Rx).

MECLORETAMINA, CLORHIDRATO DE

Mustargen®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico para ser usado en neoplasias linforreticulares o efusiones pleurales y peritoneales (intracavitario).
- ▶ Contraindicaciones (relativas; riesgos vs beneficios): anemia, mielosupresión, infiltración de células tumorales en la médula ósea, infección actual, sensibilidad a la mecloretamina o en pacientes que ya recibieron quimioterapia o radioterapia.
- ▶ Efectos adversos: mielosupresión, efectos gastrointestinales (vómito, náusea), ototoxicidad (dosis altas o perfusiones regionales). Podría producir alopecia, hiperuricemia, hepatotoxicidad, neuropatía periférica y ulceraciones gastrointestinales.
- ▶ Teratógeno.
- ▶ Evitar la extravasación.

Usos/Indicaciones

En los pequeños animales, la mecloretamina puede ser de utilidad para el tratamiento adyuvante de neoplasias linforreticulares o, con la administración intracavitaria, para el tratamiento de efusiones pleurales o peritoneales. Un cambio en los propietarios del producto farmacéutico ha provocado un importante aumento del precio de este medicamento, y algunos oncólogos veterinarios están sustituyendo a la mecloretamina por dactinomicina en los protocolos de rescate MOPP.

Farmacología/Acciones

La mecloretamina es un agente alquilante, con lo cual interfiere con la replicación del ADN, la transcripción del ARN y la síntesis proteica. No tiene especificidad de fase de ciclo celular.

Con la administración intracavitaria, la mecloretamina causa respuesta esclerosante e inflamatoria sobre las membranas serosas, lo que ocasiona adherencia de las superficies serosas.

Farmacocinética

Como la mecloretamina es bastante irritante para los tejidos, se la debe administrar por vía IV. Se absorbe en forma incompleta después de la administración intracavitaria. Después de la inyección, la mecloretamina se inactiva con rapidez (en minutos).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La mecloretamina está contraindicada en pacientes con infecciones conocidas o en los que ya han tenido una reacción anafiláctica a este agente.

Este medicamento debe ser empleado sólo cuando sus posibles beneficios superan sus riesgos ante las siguientes condiciones: anemia, mielosupresión, infiltración de células tumorales en la médula ósea, infección actual, sensibilidad a la mecloretamina o en pacientes que ya recibieron quimioterapia o radioterapia.

La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia) y los efectos gastrointestinales (vómito, náusea) son bastantes comunes y pueden ser lo suficientemente preocupantes como para justificar el cese de la terapia. Puede ocurrir ototoxicidad con dosis altas o perfusiones regionales. Otros posibles efectos incluyen alopecia, hiperuricemia, hepatotoxicidad, neuropatía periférica y ulceraciones gastrointestinales.

Evitar la extravasación porque puede originar un grave esfacelamiento tisular.

Seguridad en reproducción y lactancia

La mecloretamina es un teratógeno en animales de laboratorio. Emplear sólo durante la gestación cuando los beneficios para la madre superan los riesgos para la progenie. Puede suprimir la función gonadal. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase *D* para empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

Aunque se desconoce si ingresa en la leche, los neonatos lactantes deberían recibir sustitutos lácteos cuando las madres están recibiendo mecloretamina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido al potencial tóxico de este agente, se deben evitar las sobredosis. Determinar la dosis con cuidado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben mecloretamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS INMUNOSUPRESORAS (por ej., azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides). Su uso con otros inmunosupresores puede aumentar el riesgo de infección.
- DROGAS MIELOSUPRESORAS (por ej., cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina). Usar con mucho cuidado cuando se la usa con otros agentes que también son mielosupresores, incluyendo muchos otros antineoplásicos y otros mielosupresores. La mielosupresión puede ser aditiva.
- VACUNAS A VIRUS VIVOS. Emplearlas con cautela; si ese que se utilizan.

Consideraciones de laboratorio

La mecloretamina puede incrementar los niveles séricos del ácido úrico. Se pueden necesitar drogas como el alopurinol para controlar la hiperuricemia.

Posologías

Para más información sobre el uso de la mecloretamina como parte de protocolos quimioterápicos, véanse los protocolos incluidos en el Apéndice u otras dosificaciones/protocolos encontrados en numerosas referencias, incluyendo: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th Edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd Edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th Edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd Edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de neoplasias linforreticulares o para la administración intracavitaria en el tratamiento de las efusiones pleurales y peritoneales:

a) 5 mg/m² IV o intracavitaria; repetir según se requiera (Jacobs, Lumsden y col., 1992).

Para el rescate de linfoma con MOPP:

a) Mecloretamina: 3 mg/m² IV los días 1 y 7; vincristina: 0,7 mg/m² IV los días 1 y 7; procarbacina: 50 mg/m²/día, oral, los días 1-14; prednisona: 30 mg/m²/día, oral, los días 1-14. En los días 15-28 no se administra medicación y luego el protocolo se repite a las 4 semanas. Este esquema puede ser muy mielosupresor (Meleo, 2003).

FELINOS:

Para el rescate de linfoma con MOPP:

- a) Mecloretamina: 3 mg/m² IV los días 1 y 7; vincristina: 0,5 mg/m² IV los días 1 y 7; procarbacina: 50 mg/m²/día, oral, los días 1-14; prednisona: 30 mg/m²/día, oral, los días 1-14. En los días 15-28 no se administra medicación y luego el protocolo se repite a las 4 semanas. Los gatos pueden requerir ciclos de 5 semanas debido a la mielosupresión (Meleo, 2003).
- b) Mecloretamina: 3 mg/m² IV los días 0 y 7; vincristina: 0,025 mg/kg IV los días 0 y 7; procarbacina: 10 mg (totales)/2 veces/día, oral, los días 0-14; prednisona: 5 mg (totales)/día, oral, en forma continuada. También se puede considerar su uso para inducir la primera remisión. Es posible reducir la anorexia si la procarbacina se administrada día por medio o junto con metoclopramida (Frimberger, 2002).

Controles

- Hemograma completo con recuento plaquetario, al menos cada 1-2 semanas hasta que el paciente esté estable; luego cada 3 meses.
- Pruebas de función hepática; al inicio, antes de comenzar el tratamiento; luego cada 3-4 meses.
- Controlar el sitio de inyección por signos de extravasación.

Química/Sinónimos

Agente alquilante bifuncional, la mecloretamina se presenta como polvo cristalino blanco, higroscópico, muy soluble en agua. Después de reconstituir el producto con agua o solución salina estéril, la solución resultante es transparente y tiene un pH de 3-5.

La mecloretamina también puede ser conocida como: mostaza nitrogenada, mustina, HN₂, clorhidrato de clormetina, clorhidrato de cloretacina, HN₂ (mustina [clormetina]), clorhidrato de mecloretamina, clorhidrato de mustina, nitrógeno-mostaza (mustina [clormetina]), NSC-762,WR-147650, Caryolysine®, Mustargen® y Onco-Cloramin®.

Almacenamiento/Estabilidad

Conservar el polvo para inyección a temperatura ambiente. La mecloretamina es altamente inestable en soluciones acuosas neutras o alcalinas y se degrada con rapidez. Si bien es más estable en un ambiente ácido, debe ser administrada en forma inmediata luego de la preparación.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Mecloretamina (polvo para inyección): 10 mg; Mustargen® (Ovation); (Rx).

MEDETOMIDINA, CLORHIDRATO DE

Domitor®

AGONISTA ALFA, -ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Analgésico sedante alfa₂-adrenérgico empleado principalmente en caninos y felinos, pero también puede ser de utilidad en pequeños mamíferos, animales exóticos, etc.
- Contraindicaciones: enfermedad cardíaca, alteraciones respiratorias, disfunciones hepáticas o renales, shock, debilidad notoria o animales estresados por calor, frío o fatiga. Prudencia en animales gerontes o en juveniles.
- ▶ NO se recomienda emplear durante la gestación.
- Efectos adversos: bradicardia, bloqueo atrioventricular ocasional, disminución de la respiración, hipotermia, micción, vómito, hiperglucemia y dolor en el sitio de inyección (IM). Rara vez se presentan sedación prolongada, excitación paradójica, hipersensibilidad, apnea y muerte por insuficiencia circulatoria.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La medetomidina está autorizada para su empleo como sedante y analgésico en caninos mayores de 12 semanas de edad a los efectos de facilitar exámenes y procedimientos clínicos, cirugías menores que no demandan miorrelajación y técnicas dentales menores que no necesitan intubación. El fabricante recomienda la vía IV para los procedimientos odontológicos.

La medetomidina también se ha empleado en felinos, principalmente en Europa. No obstante, se dispone de mucha menos información para evaluar su uso; se recomienda prudencia.

Farmacología/Acciones

Como agonista alfa-adrenérgico, la medetomidina tiene un factor de selectividad alfa₂:alfa₁ de 1620, y cuando se compara con la xilacina se la considera 10 veces más específica para los receptores alfa₂ que por los receptores alfa₁. Los efectos farmacológicos de la medetomidina comprenden: depresión del sistema nervioso central (sedación, ansiolítico), efectos gastrointestinales (secreciones reducidas, acciones variables sobre el tono muscular intestinal) y efectos sobre las funciones endocrinas, vasoconstricción periférica y cardíaca, bradicardia, depresión respiratoría, diuresis, hipotermia, analgesia (somática y visceral), miorrelajación (pero no la suficiente como para la intubación), y membranas mucosas pálidas o cianóticas. Los efectos sobre la presión arterial son variables, pero la medetomidina puede causar una hipertensión más prolongada que la xilacina. También puede inducir sedación durante un período más prolongado que la xilacina.

Farmacocinética

Después de la inyección IV o IM, el comienzo del efecto es rápido (5 minutos para la vía IV y 10-15 minutos para la IM). Después de la inyección SC, las respuestas son poco confiables y este método de administración no puede ser recomendado. La droga es absorbida a

través de la mucosa oral cuando se administra por vía sublingual en perros, pero la eficacia puede ser menor que con la vía IM.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El prospecto indica que la medetomidina está contraindicada en perros con las siguientes alteraciones: enfermedad cardíaca, alteraciones respiratorias, disfunciones hepáticas o renales, shock, debilidad grave o animales estresados por calor, frío o fatiga.

Los perros con agitación o excitación extrema pueden tener reducida la respuesta a la droga; el fabricante sugiere que se permita al animal tranquilizarse antes de administrar medetomidina. Si el animal no responde a la medetomidina, su administración no debe ser repetida. Emplear en perros muy jóvenes o gerontes con mucha prudencia.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunicados con la medetomidina son básicamente una extensión de sus acciones farmacológicas e incluye bradicardia, bloqueo atrioventricular ocasional, disminución de la respiración, hipotermia, micción, vómito, hiperglucemia y dolor en el sitio de inyección (IM). Rara vez se ha observado sedación prolongada, excitación paradójica, hipersensibilidad, apnea y muerte por insuficiencia circulatoria.

Seguridad en reproducción y lactancia

La droga no se recomienda en perras gestantes o en animales utilizados con fines reproductivos, porque la información sobre la seguridad durante la gestación es insuficiente; en consecuencia, emplear sólo cuando los beneficios del tratamiento superan claramente sus riesgos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Dosis aisladas de hasta 5 veces (IV) y 10 veces (IM) fueron toleradas en perros, pero pueden presentarse efectos adversos. La muerte fue de presentación excepcional (1 en 40.000) en perros que recibieron el doble de la dosis recomendada.

Debido a la posibilidad de efectos adversos adicionales (bloqueo cardíaco, contracciones ventriculares prematuras o taquicardia), no se suele recomendar el tratamiento de la bradicardia inducida por medetomidina con anticolinérgicos (atropina o glicopirrolato). Es probable que el atipamezol sea una opción mucho más segura para tratar cualquier efecto inducido por la medetomidina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo medetomidina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

Nota: antes de intentar el tratamiento combinado con medetomidina, es muy recomendable obtener referencias de los anestesiólogos veterinarios familiarizados con este producto.

- ATROPINA, GLICOPIRROLATO. El uso de la atropina o del glicopirrolato para prevenir o tratar la bradicardia causada por la medetomidina es controvertido, ya que puede producirse taquicardia e hipertensión. Esto es más importante cuando se usan las dosis más altas de medetomidina (>20 µg/kg) y su uso concomitante debe ser desalentado.
- OPIÁCEOS. Puede ocurrir un aumento de los efectos sedantes y analgésicos cuando la medetomidina es usada en forma conjunta con el fentanilo, el butorfanol o la meperidina, pero los efectos adversos también pueden ser pronunciados. Si se contempla el uso de ambas drogas, se recomienda disminuir las dosis y controlar al paciente.

- PROPOFOL. Cuando el propofol se usa después de la medetomidina, puede producirse hipoxia. Puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis junto con el adecuado control del paciente.
- YOHIMBINA. Puede revertir los efectos de la medetomidina pero el atipamezol es la droga de elección para revertir los efectos de este agente en la práctica clínica.

Consideraciones de laboratorio

La medetomidina puede inhibir la agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina en los gatos.

Posologías

CANINOS:

Para sedación y analgesia:

a) 750 μg (0,75 mg)/m² IV o 1000 μg (1mg)/m² IM. Permitir que el animal esté en un lugar tranquilo y silencioso durante 15 minutos después de la inyección. A los fines prácticos, se puede aprovechar la siguiente tabla de dosificación:

DOSIS SEGÚN PESO (EN KG)	VOLUMEN DE IV INYECCIÓN EN ML	DOSIS IM SEGÚN PESO (EN KG)
1,5-2	0,1	-
2,5-3,5	0,15	2-2,5
4-5,5	0,2	3-3,5
6-7,5	0,25	4-4,5
8-10,5	0,3	5-7
11-15,5	0,4	7,5-10
16-21,5	0,5	10,5-13,5
22-27,5	0,6	14-17,5
28-34	0,7	18-22
34,5-41	0,8	22,5-26,5
41,5-48,5	0,9	27-31,3
49-60,5	1,0	32-39
61-78	1,2	39,5-50,5
78,5-97	1,4	51-63
>97	1,6	63,5-82,5
_	2	>83

(Prospecto del producto; Dormitor® - Pfizer)

- b) 10-40 μg/kg IM; las dosis más altas no inducen mayor sedación, sino que incrementan la duración del efecto (McGrath y Ko, 1997).
- c) Para empleo con un opioide IM: 5-10 μg/kg (Hardie, 2000).
- d) 0,001-0,01 mg/kg (1-10 $\mu g/kg)$ IV, IM o SC (Carroll, 1999).

FELINOS:

Para sedación/analgesia:

- a) 40-80 μg/kg IM; las dosis más altas no inducen mayor sedación, sino que incrementan la duración del efecto (McGrath y Ko, 1997).
- b) Para su uso con un opioide IM: 5-10 μg/kg (Hardie,
- c) 0,001-0,01 mg/kg (1-10 µg/kg) IV, IM o SC (Carroll, 1999).

d) Para inmovilización de grandes felinos exóticos (tigres, etc): midazolam (0,1 mg/kg) más medetomidina (0,05-0,07 mg/kg) IM seguido por ketamina (4-10 mg/kg) IM, si es necesario. Se puede antagonizar con atipamezol (0,25-0,35 mg/kg), IV, SC (Curro, 2002).

■ PEQUEÑOS MAMÍFEROS/ROEDORES:

Para la sujeción química:

a) Ratas: 0,25-0,5 mg/kg IM. Cobayos: 0,5 mg/kg IM.

Conejos: 0,25-0,5 mg/kg IM (Burke, 1999).

HURONES:

Como sedante/analgésico:

 a) 15 minutos antes de la medetomidina, administrar atropina (0,05 mg/kg) o glicopirrolato (0,01mg/kg); luego dar la medetomidina 60-80 μg/kg IM o SC. La sedación puede durar hasta 3 horas. Se puede revertir con atipamezol (400 μg/kg, IM).

Para anestesia inyectable:

a) Butorfanol (0,1 mg/kg), ketamina (5 mg/kg), medetomidina (80 μg/kg). Combinar en una jeringa y administrar IM. Puede necesitarse la suplementación con isoflurano (0,5-1,5%) para cirugía abdominal (Finkler, 1999).

AVES:

Para sedación/analgesia:

 a) 0,1 mg/kg IM; información limitada acerca de la duración del efecto, los efectos adversos, etc. (Clyde y Paul-Murphy, 2000).

REPTILES:

 a) Tortugas de tierra pequeñas a medianas: medetomidina 100-150 μg/kg con ketamina 5-10 mg/kg IV o IM.

Tortugas de agua dulce: medetomidina 150-300 μ g/kg con ketamina 10-20 mg/kg IV o IM.

Tortugas de tierra gigantes: aldabra de 200 kg: medetomidina 40 μg/kg con ketamina 4 mg/kg IV o IM. Aldabra más pequeña: medetomidina 40-80 μg/kg con ketamina 4-8 mg/kg IV o IM. Aguardar 30-40 minutos para ver el efecto máximo.

Iguanas: medetomidina 100-150 μ g/kg con ketamina 5-10 mg/kg IV o IM.

La reversión de todas las dosis se puede realizar con atipamezol a 4-5 veces la dosis de la medetomidina (Heard, 1999).

Controles

- Nivel de sedación y analgesia, frecuencia cardíaca, temperatura corporal.
- Asimismo, si se desea utilizar el fármaco en pacientes de alto riesgo, se debe considerar evaluar el ritmo cardíaco, la presión sanguínea, la frecuencia respiratoria y la oximetría de pulso.

Información al cliente

- Este agente debe ser administrado y supervisado sólo por profesionales veterinarios.
- Los propietarios deben conocer los posibles efectos adversos asociados con su empleo, en particular con perros en riesgo (gerontes, enfermedades preexistentes).

Química/Sinónimos

La medetomidina, un agonista alfa₂-adrenérgico, se presenta como una sustancia cristalina blanca o casi blanca. Es soluble en agua. Si bien el compuesto existe como dos estereoisómeros, sólo el D-isómero es activo.

El clorhidrato de medetomidina también puede ser conocido como: MPV-785 y Domitor®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto comercial inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegido de la congelación.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Medetomidina, clorhidrato de (para inyección): 1mg/ml en frasco multidosis con 10 ml; Domitor® (Pfizer); (Rx). Aprobados para su empleo en perros mayores de 12 semanas de edad.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

MEDROXIPROGESTERONA. ACETATO DE

Provera®

PROGESTÁGENO

Consideraciones al recetar

- Progestágeno sintético utilizado principalmente para tratar conductas sexuales dimórficas (como vagabundeo, agresión entre machos, aspersión de orina, monta, etc.). En ocasiones, se emplea para tratar la alopecia y la dermatitis psicogénica felina.
- Debido al perfil de efectos adversos importantes, considerar alternativas más seguras como primera elección.
- Contraindicaciones: no utilizar en animales prepúberes, diabéticos, gestantes, perras con seudogestación, hembras en diestro o con celos prolongados, hemorragia o descargas uterinas.
- ▶ Efectos adversos: incremento del apetito o la sed. depresión, letargo, cambios de personalidad, depresión adrenocortical, cambios mamarios (incluyendo agrandamiento, producción láctea y neoplasias), diabetes mellitus, piómetra e inhibición temporal de la espermatogénesis.
- ▶ La inyección SC puede inducir alopecia, atrofia y despigmentación locales permanentes.
- ▶ Interacciones medicamentosas y de laboratorio (incluyendo patología).

Usos/Indicaciones

En los gatos, la medroxiprogesterona ha sido empleada cuando la castración es ineficiente o indeseable para tratar conductas sexuales dimórficas (como vagabundeo, agresión entre machos, aspersión de orina, monta, etc.). La medroxiprogesterona es también empleada como agente tranquilizante para tratar síndromes como la dermatitis y alopecia psicogénica felina, pero puede ser preferible el tratamiento con agentes tranquilizantes "verdaderos".

En las personas, la medroxiprogesterona se ha utilizado por vía parenteral como anticonceptivo de acción prolongada, para reducir comportamientos sexuales masculinos desviados y como agente antineoplásico para algunos carcinomas (véase la sección Farmacología). La medroxiprogesterona administrada por vía oral se utiliza en mujeres para tratar la amenorrea secundaria y el sangrado uterino anormal secundario a desequilibrios hormonales.

Farmacología/Acciones

En el organismo, los progestágenos son elaborados principalmente por el cuerpo lúteo. Transforman el endometrio proliferativo en secretorio, aumentan la hipertrofia del miometrio e inhiben la contracción uterina espontánea. Los progestágenos poseen efectos inhibidores (dependientes de las dosis) sobre la secreción de las gonadotropinas pituitarias y pueden tener acciones antiinsulínicas. La medroxioprogesterona exhibe un pronunciado efecto adrenocorticoideo en los animales (no se especificaron las especies evaluadas) y puede suprimir la liberación de ACTH y cortisol. Es antiestrogénica y también reducirá los niveles plasmáticos de la testosterona en hombres y machos caninos.

La medroxiprogesterona tiene actividad antineoplásica contra los carcinomas endometrial y renal (eficacia dudosa) en las personas. Se desconoce el mecanismo de esta actividad.

Farmacocinética

No se publicaron parámetros farmacocinéticos específicos de las especies veterinarias. Se comunicó que la medroxiprogesterona inyectable tiene una duración de acción aproximada de 30 días cuando se utiliza para tratar anormalidades del comportamiento felino (Beaver, 1989). Cuando se administra por vía IM en la mujer, este agente tiene actividad anticonceptiva durante un mínimo de 3 meses.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El tratamiento con progestágenos puede inducir efectos adversos importantes (véase más adelante). Se deben considerar alternativas más seguras siempre que sea posible; de lo contrario, poner en la balanza los posibles riesgos vs los beneficios antes de instituir el tratamiento. Muchos clínicos piensan que los progestágenos son usados en exceso.

No utilizar la medroxiprogesterona antes de la pubertad en gatos, porque se puede inducir hipertrofia mamaria grave crónica. El uso en perras prepúberes puede desencadenar afecciones uterinas o endocrinas subclínicas (por ej., hiperplasia endometrial quística-piómetra; diabetes).

Este agente no debe ser utilizado durante la preñez o para el tratamiento de perras con seudopreñez. Las hembras no deben ser tratadas durante el diestro o si tienen hemorragia uterina. No usar en hembras con celos prolongados, a menos que se confirme la presencia de una enfermedad quística ovárica y la cirugía o la terapia con hormona liberadora de gonadotropina o con gonadotrofina coriónica humana no sean opciones viables. Los animales con diabetes no deben recibir medroxiprogesterona.

Como esta droga puede suprimir la función adrenal, se puede requerir la administración de esteroides exógenos si el paciente está estresado (por ej., cirugía, trauma).

Cuando se la emplea para el control reproductivo, las pacientes deben: 1) ser sometidas a una anamnesis detallada para descartar la existencia de celo dentro de los últimos 30-60 días (hembra diestral); 2) examen físico completo; 3) palpación mamaria para descartar nódulos; 4) extendidos vaginales para descartar la presencia de estro (Romagnoli, 2002b).

Efectos adversos

Si la medroxiprogesterona se administra por vía SC, puede causar alopecia, atrofia y despigmentación locales permanentes. En caso de emplearla, se recomienda el área inguinal para evitar estas manifestaciones. Las reacciones adversas que son posibles en perros y gatos comprenden incremento del apetito o la sed, depresión, letargo, cambios de personalidad, depresión adrenocortical, cambios mamarios (incluyendo agrandamiento, producción láctea y neoplasias), diabetes mellitus, piómetra e inhibición temporal de la espermatogénesis. En los perros con diabetes mellitus se ha observado el desarrollo de acromegalia y aumento en los niveles de la hormona del crecimiento.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase X para su empleo durante la gestación, sobre todo durante los primeros 4 meses. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.)

La medroxiprogesterona puede ser detectada en la leche, pero en las personas no se comunicaron efectos adversos en infantes lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información acerca de la sobredosificación inadvertida con este agente. Consúltese con la sección Efectos adversos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben medroxiprogesterona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUTETIMIDA. Puede disminuir los efectos de la medroxiprogesterona
- FELBAMATO. Puede aumentar el metabolismo de la medroxiprogesterona
- RIFAMPINA. Existe una posible interacción con la rifampina, lo que puede disminuir la actividad progestágena si se administran en forma conjunta. Se presume que esto se debe a la inducción de enzimas microsomales con el resultante aumento del metabolismo de los progestágenos. Se desconoce cuál es la importancia clínica de esta posible interacción.

Consideraciones de laboratorio

- En las personas, los progestágenos en combinación con los estrógenos (por ej., anticonceptivos orales) demostraron incrementar la globulina ligadora de tiroxina (TBG) con la resultante elevación de la hormona tiroidea total circulante. También disminuye la captación de T₃ por resina, pero los niveles de T₄ libre no se modifican. Las pruebas de función hepática también pueden estar alteradas.
- El fabricante recomienda notificar al patólogo sobre la exposición a la medroxiprogesterona cuando se remiten muestras de importancia.

Posologías

CANINOS:

- a) Para la dermatitis con respuesta a progestágenos: 20 mg/kg IM; puede repetirse en 3-6 meses, si es necesario (Kunkle, 1986).
- b) Para el tratamiento adyuvante de comportamientos agresivos: 10 mg/kg IM o SC (véase Efectos adversos) según se re-

- quiera; funciona mejor cuando se la combina con protocolos de modificación del comportamiento. Para tratar la agresión entre machos: véase anterior, pero no superar los 3 tratamientos/año (Voith y Marder, 1988a).
- c) Para el control reproductivo a largo plazo: 2,5-3 mg/kg IM cada 5 meses (Romagnoli, 2002b; Romagnoli, 2006a).
- d) Para el tratamiento del enanismo en perros Ovejero alemán jóvenes: la administración de acetato de medroxiprogesterona a 2,5-5 mg/kg, en un comienzo a intervalos de 3 semanas y luego a intervalos de 6 semanas produjo un aumento del tamaño corporal y el desarrollo de un manto piloso adulto (Kooistra, 2006).
- e) Para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna; es mejor su uso para el mantenimiento del potencial reproductivo a corto plazo antes de la castración; usar con cuidado: medroxiprogesterona a 0,3 mg/kg SC 1 vez; el efecto dura, aproximadamente, 10 meses (Lane, 2006b).

FELINOS:

- a) Para tratar anormalidades del comportamiento: para reducir el comportamiento de marcación en machos castrados cuando otras drogas no han sido exitosas: acetato de medroxiprogesteronaa 5-20 mg/kg SC o IM, 3 o 4 veces al año (Landsberg, 2007).
- b) Para la dermatitis y alopecia psicogénica felina: 75-150 mg IM o SC (véase Efectos adversos); repetir según se requiera, pero con intervalos de al menos 2-3 meses (Walton, 1986).
- c) Para la dermatitis con respuesta a los progestágenos: 50-100 mg IM; puede repetirse en 3-6 meses si es necesario (Kunkle, 1986).
- d) Para tratar el aborto recurrente secundario a la deficiencia de progesterona: 1-2 mg/kg IM 1 vez por semana; detener el tratamiento 7-10 días antes del parto (Barton y Wolf, 1988).

Para el control reproductivo a largo plazo:

- a) 2,5-5 mg oral una vez por semana; 25 mg inyectados cada 6 meses para posponer el estro (Henik, Olson y Rosychuk, 1985).
- b) 2 mg/kg IM cada 5 meses (Romagnoli, 2002b; Romagnoli, 2006a).

AVES:

a) Como antiprurítico y para suprimir la ovulación: 0,025-1 ml (3 mg/100 g de peso) IM 1 vez cada 4-6 semanas. Puede causar obesidad, hígado graso, polidipsia/poliuria y letargo si se administra en forma repetida (Clubb, 1986).

Controles

- Peso.
- Glucemia (obtener dato basal antes del tratamiento).
- Desarrollo glandular mamario.
- Función adrenocortical.
- Eficacia.

Química/Sinónimos

El acetato de medroxiprogesterona (MPA), un progestágeno sintético, se presenta como un polvo cristalino, inodoro, blanco a blanquecino. Es insoluble en agua y poco soluble en alcohol. Tiene un punto de fusión de 200-210 °C.

El acetato de medroxiprogesterona también puede ser conocido como: MPA, MAP, acetoximetilprogesterona, medroxyprogesteroni acetas, metilacetoxiprogesterona, metipregnona y NSC-26386; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las suspensiones inyectables de acetato de medroxiprogesterona deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar la congelación y temperaturas por encima de los 40 °C. Las tabletas de medroxiprogesterona deben ser mantenidas en recipientes bien cerrados y a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Medroxiprogesterona, acetato de (tabletas ranuradas): 2,5 mg, 5 mg y 10 mg; *Provera*® (Pharmacia & Upjohn); genérico; (Rx).

Medroxiprogesterona, acetato de (inyectable): 104 mg (160 mg/ml) en jeringas precargadas de 0,65 ml y frascos de 1 ml; 400 mg/ml en frascos con 2,5 ml y 10 ml y U-ject con 1 ml; *Depo-Sub Q Provera* 104® (Pfizer); *Depo-Provera*® (Pharmacia); (Rx).

MEGESTROL, ACETATO DE

Ovaban®, Megace®

PROGESTÁGENO

Consideraciones al recetar

- Progestágeno sintético usado en: PERRAS, para posponer el estro y tratar la seudopreñez; PE-RROS, para la hipertrofia prostática benigna; GA-TOS/AS, para muchas enfermedades dermatológicas y relacionadas con el comportamiento.
- Contraindicaciones: animales gestantes o con enfermedad uterina, diabetes mellitus o neoplasias mamarias; no debe ser usado para tratar perras con seudopreñez; las hembras no deben ser tratadas durante el diestro o en caso de hemorragia uterina.
- ▶ Cautela: tromboflebitis.
- ▶ Efectos adversos: GATOS: supresión adrenocortical notoria, atrofia adrenal, diabetes mellitus transitoria, polidipsia/poliuria, cambios de personalidad, aumento del peso, endometritis, hiperplasia endometrial quística, hipertrofia y neoplasias mamarias y posible hepatotoxicidad. PERROS: aumento del apetito y el peso, letargo, cambios en el comportamiento o el color del pelaje, mucómetra, endometritis, hiperplasia endometrial quística, agrandamiento y neoplasia mamarios, acromegalia, supresión adrenocortical o lactación (poco frecuente).

Usos/Indicaciones

El acetato de megestrol (Ovaban® – Schering) está aprobado por la FDA para su empleo en caninos sólo para posponer el estro y aliviar las manifestaciones de la seudopreñez en las perras, mientras que en los machos se lo ha utilizado en la hipertrofia prostática benigna. En los gatos, se lo utiliza principalmente para el tratamiento de muchas alteraciones dermatológicas y relacionadas con el comportamiento. Véase la sección Posologías para indicaciones y dosis en ambas especies.

El acetato de megestrol está indicado en personas para el tratamiento paliativo del carcinoma de mama o de endometrio avanzados.

Farmacología/Acciones

El acetato de megestrol posee las acciones farmacológicas esperadas para los progestágenos (por ej., acetato de medroxiprogesterona). Tiene una importante actividad antiestrogénica y glucocorticoide (con la resultante supresión adrenal). No tiene efectos anabólicos ni masculinizantes sobre el feto en desarrollo.

Farmacocinética

El acetato de megestrol se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal y parece metabolizarse por completo en el hígado hasta esteroides conjugados y libres.

La vida media del acetato de megestrol es 8 días en los perros.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El acetato de megestrol está contraindicado en animales gestantes o con enfermedad uterina, diabetes mellitus o neoplasias mamarias. Se ha recomendado no emplearlo en perras antes de su primer ciclo estral o para el tratamiento del anestro en perras con ciclos anormales. El fabricante (Schering) recomienda evitar el apareamiento si el estro ocurre dentro de los 30 días del cese de la administración.

Este agente no debe ser usado durante la preñez ni para tratar perras con seudopreñez. Las hembras no deben ser tratadas durante el diestro ni si tienen hemorragias uterinas. No usar en hembras con estro prolongado, a menos que se identifique una enfermedad ovárica quística y la cirugía o la administración de hormona liberadora de gonatrofina o gonadotrofina coriónica humana no sean opciones viables. Los animales con diabetes no deben recibir megestrol.

Debido a que esta droga puede suprimir la función adrenal, se puede necesitar administrar esteroides si el paciente es sometido a estrés (por ej., cirugía, trauma).

Para el control del estro, el fabricante recomienda completar el protocolo para que sea efectivo. El prospecto del producto indica que "el *Ovaban*® no debe ser administrado durante más de dos tratamientos consecutivos", pero los motivos para ello no son claros, y algunos teriogenólogos cuestionan tal precaución.

En las personas, el acetato de megestrol debe ser utilizado con prudencia si hay tromboflebitis y se contraindica como prueba de embarazo.

Efectos adversos

En los gatos, el acetato de megestrol puede inducir supresión adrenocortical notoria, atrofia adrenal y un síndrome addisoniano iatrogénico con las dosis "estándares" (2,5-5 mg día por medio) en un lapso de 1-2 semanas. Una vez suspendida la administración del medicamento, los niveles séricos del cortisol (en reposo y en respuesta a la ACTH) se normalizan en pocas semanas. Los signos clínicos de la insuficiencia adrenocortical (por ej., vómito, letargo) son poco frecuentes, pero se debería considerar la corticoterapia de soporte si el animal experimenta estrés (cirugía, trauma). Los gatos pueden manifestar diabetes mellitus transitoria mientras reciben acetato de megestrol. La polidipsia/poliuria, los cambios de personalidad, el aumento del peso, la endometritis, la hiperplasia endometrial quística, la hipertrofia y las neoplasias mamarias son alteraciones que también pueden presentarse. El incremento del apetito y peso corporal no son vistos con constancia, pero el acetato de megestrol es aprovechado, en ocasiones, como estimulante del apetito. Rara vez, esta droga puede ocasionar hepatotoxicidad (aumento de la fosfatasa alcalina) en los gatos.

Estudios clínicos limitados sugirieron que el acetato de megestrol puede inducir menos hiperplasia endometrial quística que otros progestágenos, pero aun así se justifican el uso cuidadoso y la supervisión apropiada.

En los perros, pueden presentarse aumento del apetito y del peso, letargo, cambio en el comportamiento o en el color del pelaje, mucómetra, endometritis, hiperplasia endometrial quística, agrandamiento y neoplasia en las mamas, acromegalia, supresión adrenocortical o lactación (poco frecuente). En un caso se desarrolló diabetes mellitus después del uso.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se observaron efectos en perras o camadas cuando las perras gestantes recibieron 0,25 mg/kg/día durante 32 días en la primera mitad de la gestación. La disminución del tamaño de lechigada y de la sobrevida de los cachorros fueron hallazgos detectados cuando la droga fue administrada durante la segunda mitad de la preñez. La hipospadias fetal es posible si los progestágenos son administrados durante la gestación.

En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase X para su empleo durante los primeros 4 meses de la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades fetales o reacciones adversas; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.) En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase D para su empleo durante los últimos 5 meses de la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello, los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

Cantidades detectables de progestágenos ingresan en la leche de madres tratadas con estos agentes. No se estableció el efecto sobre infantes lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información referida a la sobredosis aguda del acetato de megestrol. En las personas, las dosis de hasta 800 mg/día no provocaron reacciones adversas observables.

Los estudios de toxicidad realizados en perros que recibieron 0,1-0,25 mg/kg/día oral durante 36 meses no demostraron anormalidades evidentes en la población evaluada. En la histopatología, se observó hiperplasia endometrial quística a los 36 meses, pero ésto se resolvió cuando la administración fue suspendida. En dosis de 0,5 mg/kg/día oral durante 5 meses, en las perras evaluadas se identificaron hiperplasias uterinas reversibles. Las dosis de 2 mg/kg/día podujeron endometritis quística temprana según lo determinado en biopsias hechas en perras a los 64 días.

Interacciones medicamentosas

- CORTICOSTEROIDES. El megestrol usado junto con corticosteroides (a largo plazo) puede exacerbar la supersión adrenocortical y la diabetes mellitus.
- RIFAMPINA. Puede disminuir la actividad progestágena si se administra en forma concomitante. Se presume que esto se debe a la inducción de enzimas microsomales con el resultante aumento del metabolismo de los progestágenos. Se desconoce la importancia clínica de esta posible interacción.

Posologías

CANINOS:

Para el control del estro:

a) Para detener el ciclo en proestro: 2,2 mg/kg 1 vez por día durante 8 días, comenzando durante los primeros 3 días de proestro. Si bien el momento del siguiente ciclo es variable, se puede prolongar con 2,2 mg/kg/día durante 4 días y luego a 0,55 mg/kg/día durante 16-20 días. b) Para posponer un ciclo anticipado: 0,55 mg/kg/día durante 32 días, comenzando al menos 7 días antes del proestro (Burke, 1985).

Para la supresión durante el proestro (primeros 3 días): 2,2 mg/kg 1 vez por día durante 8 días (eficacia del 92%). La perra debe ser controlada hasta que desaparezcan los signos de comportamiento estral. Si el apareamiento ocurre durante los primeros 3 días de tratamiento, detener la administración y considerar medidas para servicio no deseado. Incrementa la probabilidad de piómetra si los progestágenos son administrados junto con estrógenos. Si el apareamiento sucede después de 3 o más días de tratamiento, continuar con una dosis de 3-4 mg/kg oral.

Para retardar un celo anticipado durante el anestro: 0,55 mg/kg oral durante 32 días, comenzando 7 días antes del proestro. Se recomienda efectuar la citología vaginal antes del tratamiento. Si no se aprecian glóbulos rojos, iniciar la administración si el momento del ciclo es apropiada. No repetir el tratamiento con mayor frecuencia que una vez cada 6 meses (Woody, 1988).

c) ≤2 mg/kg administrados durante ≤2 semanas en proestro, o ≤2 mg/kg administradas durante más tiempo en anestro. Una dosis típica para la supresión estral es de 2 mg/kg/día oral durante 8 días consecutivos, mientras que para la anulación temporal la dosis típica es de 0,5 mg/kg/día oral en anestro avanzado (Romagnoli, 2002b; Romagnoli, 2006a).

Para la hipertrofia prostática benigna:

- a) 0,5 mg/kg oral por día durante 4-8 semanas (Root Kustritz y Klausner, 2000).
- b) 0,55 mg/kg oral por día (Purswell, 1999).
- c) 0,1-0,5 mg/kg oral por día durante 3-8 semanas; es mejor su uso para mantener el potencial reproductivo durante corto plazo antes de la castración; usar con cuidado (Lane, 2006b).

Para seudociesis (falsa preñez):

 a) 0,5 mg/kg oral 1 vez por día durante 8 días (Barton y Wolf, 1988).

Para prevenir el desarrollo de hiperplasia vaginal:

 a) 2,2 mg/kg oral durante 7 días al comienzo del proestro (Wykes, 1986).

Para el tratamiento de la galactorrea grave:

 a) 0,55 mg/kg oral 1 vez por día durante 7 días (Olson y Olson, 1986).

Para los desórdenes de conducta:

a) Para el tratamiento adyuvante del comportamiento masculino agresivo o inaceptable: 1,1-2,2 mg/kg oral, 1 vez por día durante 2 semanas; luego, 0,5-1,1 mg/kg, 1 vez al día durante 2 semanas. Debería utilizarse junto con un programa de modificación del comportamiento (Voith y Marder, 1988a).

FELINOS:

Para la supresión del estro:

- a) En anestro: 5 mg/gato oral cada 2 semanas o 2,5 mg/gato por semana (es mejor si se divide en 2 tomas cada 3,5 días); en el proestro: 5 mg/gato/día durante 4 días; luego, 5 mg oral cada 2 semanas (Romagnoli, 2006a)
- b) Si hay conducta de estro, los signos se pueden inhibir administrando 5 mg/día oral hasta detener la conducta (en general, dentro de 3-5 días); luego, 2,5-5 mg oral 1 vez por semana durante 10 semanas.

Para posponer el estro (si se comienza durante el diestro): 2,5 mg/día, oral, durante 8 semanas.

Para posponer el estro (si se comienza durante el anestro): 2,5 mg oral 1 vez por semana hasta 18 meses. Se recomienda permitir un ciclo (no medicado) antes de iniciar otro período de tratamiento (Woody, 1988).

c) Si se inicia en diestro: 2,5 mg/día oral durante 2 meses. Si se inicia en anestro: 2,5 mg/semana durante 18 meses. Para la prevención del estro: 5 mg por día oral durante 3 días tan pronto como se observen los signos de comportamiento estral; el siguiente período estral ocurrirá en aproximadamente 4 semanas (Romatowski, 1989) (Información del prospecto del producto; Ovarid® – Glaxovet).

Para el tratamiento de la dermatitis miliar felina idiopática:

a) 2,5-5 mg l vez día por medio, seguido por dosis de mantenimiento semanales. Puede necesitarse el tratamiento de por vida. Reservar el uso para cuadros graves; explicar los riesgos al propietario y no superar los 2,5 mg/semana durante la fase de mantenimiento (Kwochka, 1986).

Como estimulante del apetito:

a) 0,25-0,5 mg/kg/día oral durante 3-5 días; luego, cada 48-72 horas (Smith, 2003a).

Como tratamiento alternativo para enfermedades cutáneas inmunomediadas:

a) 2,5-5 mg oral 1 vez por día, durante 10 días; luego, día por medio (Giger y Werner, 1988).

Para el tratamiento adyuvante de los granulomas eosinofílicos:

a) 0,5 mg/kg oral 1 vez por día, durante 2 semanas; luego, 2 veces por semana según se requiera (Coppoc, 1988).

Para las úlceras eosinofílicas:

 a) Solo o en combinación con acetato de metilprednisolona (Depo-Medrol®): 5-10 mg oral día por medio, durante 10-14 días; luego, cada 2 semanas según se requiera (DeNovo, Potter y Woolfson, 1988).

Para la queratitis eosinofílica (queratitis proliferativa felina):

 a) 0,5 mg/kg oral por día hasta observar una respuesta; luego, reducir la dosis hasta 1,25 mg oral 2-3 veces por semana, según se necesite (Nelson, 1986).

Para la gingivitis de células plasmáticas:

 a) 2,5 mg oral 1 vez por día durante 10 días; luego, 1 vez día por medio durante 5 tratamientos; luego, según se requiera (Morgan, 1988).

Como tratamiento secundario (primera opción: hormona tiroidea) para el tratamiento de la alopecia endocrina felina:

 a) En un primer momento, 5 mg oral cada segundo o tercer día; luego, 2,5 mg oral 1-2 veces por semana (Thoday, 1986).

Para la alopecia y la dermatitis psicogénica felina:

 a) Comenzar con 2,5-5 mg día por medio; luego, reducir hasta la dosis de mantenimiento más baja posible; administrar semanalmente según se necesite (Walton, 1986).

Para el tratamiento adyuvante (con acidificación urinaria, aumento de la solubilidad de cristaloides urinarios y antiespasmódicos si se requieren) de la hematuria-uretritis persistentes en un gato sin obstrucción:

a) 2,5-5 mg oral 1 vez por día a día por medio (con prednisona: 2,5-5 mg oral por día) (Lage, Polzin y Zenoble, 1988).

Para la marcación urinaria, la agresión intraespecie o la ansiedad:

a) 2 mg/kg/día durante 5 días; luego, 1 mg/kg/día durante 5 días; luego, 0,5 mg/kg/día durante 5 días (Romatowski, 1989) (Información del prospecto del producto; Ovarid® - Glaxovet).

Para reducir la conducta de marcación en gatos castrados cuando todas las otras drogas han fallado: acetato de megestrol a 2,5-10 mg totales por gato oral 1 vez por día, durante 1 semana; luego, reducir la dosificación a 1 o 2 veces por semana (Landsberg, 2007).

Controles

- Peso.
- Glucemia (obtener dato basal antes de iniciar el tratamiento).
- Desarrollo glandular mamario.
- Función adrenocortical.
- Enzimas hepáticas, si se requiere tratamiento prolongado.
- Eficacia

Información al cliente

■ El propietario debe comprender los posibles riesgos del fármaco (véase Efectos adversos) antes de iniciar el tratamiento y debe comunicar al veterinario los cambios en las glándulas mamarias u otros síntomas de reacciones adversas (por ej., poliuria/polidipsia, letargo extremo, cambios en el comportamiento, etc.).

Química/Sinónimos

El acetato de megestrol, un progestágeno sintético, se presenta esencialmente como un polvo cristalino, inodoro, insípido, blanco a blanco cremoso, insoluble en agua, poco soluble en alcohol y poco soluble en aceites fijos. El punto de fusión es 213-219 °C sobre un rango de 3º y una rotación específica de +8º a +12°.

El acetato de megestrol también puede ser conocido como: BDH-1298, compuesto 5071, megestroli acetas, NSC-71423, SC-10363, Acestrol®, Borea®, Endace®, Gynodal®, Maygace®, Megace®, Megastrol®, Megefren®, Megestat®, Megestil®, Megestin®, Megostat®, Meltonar®, Meprogest®, Mestrel®, Nia®, Niagestin®, Niagestine®, Ovaban®, Prazoken® y Varigestrol®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de acetato de megestrol deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados a temperaturas inferiores a 40 °C. Las tabletas pueden ser molidas y administradas con alimento. El fabricante veterinario recomienda almacenar las tabletas a 2-30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Megestrol, acetato de (tabletas): 5 mg y 20 mg; disponible en frascos con 250 y 500 tabletas, en 30 tiras con 8 tabletas y en cartones con 240 tabletas; *Ovaban*® (Schering-Plough); (Rx). Aprobado sólo para su empleo en caninos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Megestrol, acetato de (tabletas): 20 mg y 40 mg; *Megace*® (Bristol-Myers Oncology); genérico; (Rx).

Megestrol, acetato de (suspensión): 40 mg/ml en 240 ml; 125 mg/ml en 150 ml; Megace® (Bristol-Myers Oncology); Megace ES® (Par Pharmaceutical Inc); (Rx).

MEGLUMINA, ANTIMONIATO DE

Glucantime®, Glucantim®

ANTIMONIATO PENTAVALENTE ANTILEISHMANIA

Consideraciones al recetar

- Antimoniato pentavalente usado para el tratamiento de la leishmaniasis (con alopurinol o sin él) en los perros.
- ▶ No está disponible en los EE.UU.
- Extrema cautela (contraindicación relativa) en pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática o renal.
- ▶ Los principales efectos adversos del antimoniato de meglumina observados en los perros son reacciones en el sitio de inyección, letargo y efectos gastrointestinales (inapetencia, vómitos).
- El tratamiento es prolongado y los costos pueden ser importantes.

Usos/Indicaciones

El antimoniato de meglumina es usado sólo o en combinación con alopurinol para el tratamiento de la leishmaniasis en los perros. Se comercializa en algunos países del Mediterráneo y Sudamérica, pero no en los EE.UU.

Farmacología/Acciones

Los antimoniatos pentavalentes (como el antimoniato de meglumina y el estibogluconato de sodio) inhiben de manera selectiva las enzimas de *Leishmania* requeridas para la oxidación glucolítica y de ácidos grasos. Los antimoniatos pentavalentes rara vez son exitosos para erradicar por completo a *Leishmania* de los perros infectados.

Farmacocinética

Después de las inyecciones subcutáneas o intramusculares en los perros, la biodisponibilidad sistémica es de alrededor del 92%; las concentraciones más altas son encontradas en el hígado, el bazo y la piel. Dentro de las 9 horas de haber sido administrado, el 80% del antimoniato es excretado en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca tienen una mayor probabilidad de presentar importantes efectos adversos con este agente; contraponer los posibles riesgos vs los beneficios antes de comenzar el tratamiento. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad en las personas, y todo paciente con antecedentes de hipersensibilidad a la droga no debe volver a recibirla.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos observados en los perros son las reacciones en el sitio de inyección, letargo y efectos gastrointestinales (inapetencia, vómitos). Se ha descrito un aumento transitorio de las enzimas hepáticas.

En las personas, se ha registrado un aumento de los niveles séricos de lipasa, amilasa, creatinina y nitrógeno ureico, así como

también un incremento del intervalo QT en el registro electrocardiográfico. En ocasiones, las personas evidencian disminución del recuento leucocitario y la hemoglobina.

Seguridad en reproducción y lactancia

Hay poca información disponible. Las ratas preñadas que recibieron 300 mg/kg en los días 6 a 15 mostraron un aumento de la tasa de resorción fetal y de anormalidades en el hueso atlas. Evaluar los riesgos vs los beneficios cuando se decide hacer el tratamiento durante la preñez. Se desconoce si la droga ingresa en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica al respecto. Dependiendo de la dosis, una sola sobredosis podría causar efectos renales, hepáticos, pancreáticos y hematológicos, si bien los efectos gastrointestinales (vómitos) y el letargo serían los hallazgos más comunes. Se recomienda observar al paciente y contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener más pautas acerca de una situación de sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben antimoniato de meglumina y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios (perros).

■ AGENTES QUE PUEDEN PROLONGAR EL INTERVALO QT (por ej., antidepresivos tricíclicos, disopiramida, quinidina, procainamida, etc.). El antimoniato de meglumina puede prolongar aún más el intervalo QT, lo que incrementa el riesgo de aparición de arritmias.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones de laboratorio específicas.

Posologias

CANINOS:

Para la leishmaniasis:

- a) Antimoniato de meglumina a una dosis mínima de 100 mg/kg/día, SC durante 3-4 semanas; los mejores resultados se obtienen con un tratamiento más prolongado (4-6 semanas). Los protocolos con alopurinol pueden reducir la tasa de recaída: se administra el antimoniato tal como fue descrito junto con alopurinol a 20-40 mg/kg/día, oral durante un mínimo de 3 semanas. Esto es seguido por un tratamiento a largo plazo con alopurinol solo a 20-40 mg/kg oral por día o intermitentemente (1 semana de tratamiento por mes) (Noli y Auxilia, 2005)
- b) Antimoniato de meglumina (100 mg/kg/día SC) hasta la resolución; con alopurinol a 20 mg/kg oral cada 12 horas durante 9 meses (Brosey, 2005)

Controles

- Eficacia (se prefiere la evaluación por PCR).
- Hemograma completo (basal y controles periódicos).
- Enzimas hepáticas; pruebas de función renal (nivel sérico de creatinina y nitrógeno ureico); nivel sérico de lipasa y amilasa (datos basales y controles periódicos).
- Análisis de orina (datos basales y controles periódicos).

Información al cliente

■ Los clientes deben comprender que el tratamiento con esta droga puede ser prolongado y costoso, y que la "cura" (erradicación completa) es poco probable.

Ouimica/Sinónimos

El antimoniato de meglumina es el antimoniato de l-desoxi-l-metilamino-D-glucitol. Tiene un peso molecular de 366. Un gramo contiene, aproximadamente, 272 mg de antimonio.

El antimoniato de meglumina también puede ser conocido como: meglumina antimoniato, antimoniato de N-metilglucamina, RP-2168, antimonio de meglumina, Protostib, I-desoxi-1-metilamino-D-glucitol, *Glucantime® y Glucantim®*.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante específique otra cosa, las ampollas disponibles en el comercio deben ser almacenadas a una temperatura inferior a 40 °C, de preferencia entre 15 y 30 °C; protegerlas de la congelación.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en los EE.UU.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno en los EE.UU.

El antimoniato de meglumina puede estar disponible en varios países, incluyendo Brasil, Francia, Italia, España y Venezuela. Las marcas comerciales incluyen *Glucantime*® y *Glucantim*®. Se comercializa como una solución que contiene 1,5 g de antimoniato de meglumina (425 mg de antimonio pentavalente) por cada 5 ml.

La FDA puede permitir la importación legal de este medicamento para su uso compasivo en animales; para mayor información véanse Instrucciones para la importación legal de drogas para su uso compasivo en los EE.UU., en el Apéndice.

MELARSOMINA

Immiticide®

ANTIPARASITARIO ARSENICAL

Consideraciones al recetar

- Arsenical orgánico para la dirofilariasis cardíaca.
- Contraindicaciones: dirofilariasis clase IV (muy grave). Comparar posibles riesgos vs beneficios en perras gestantes, en lactancia o caninos reproductores.
- Se considera muy tóxica en felinos; no se recomienda su uso.
- ▶ Efectos adversos: son muchos los posibles efectos, pero los más comunes son: reacciones en el sitio de inyección, tos/ahogo, depresión/letargo, anorexia/inapetencia, salivación excesiva, fiebre, congestión pulmonar, vómito, tromboembolismo pulmonar.
- ▶ Técnica de inyección IM especial, no administrar IV o SC.
- ▶ Evitar la exposición humana.
- De Calcular las dosis con mucho cuidado.

Usos/Indicaciones

La melarsomina está indicada para el tratamiento de las clases I, II y III de la dirofilariasis cardíaca ocasionada por las infecciones con vermes inmaduros (4 meses de edad, larvas de 5º estadio) a adultos maduros de *D. immitis* en perros. Comparada con la tiacetarsamida, la melarsomina parece ser más eficaz, menos irritante para los tejidos y no ocasiona necrosis hepática.

También puede ser útil para el tratamiento en hurones; se ha sugerido contactar con el fabricante antes de usar la droga en esta especie.

Farmacología/Acciones

Si bien la melarsomina es un compuesto arsenical, se desconoce su mecanismo de acción exacto. Los estudios en laboratorio y a campo demostraron que la melarsomina tiene una efectividad del 90-99% en la destrucción de los adultos y las larvas de 5° estadio de *Dirofilaria immitis* en perros, a las dosis recomendadas.

Farmacocinética

La droga se absorbe con rapidez después de la inyección IM. La concentración plasmática máxima se presenta a los 11 minutos de la inyección IM. El volumen de distribución aparente es 0,7 L/kg, aproximadamente. La vida media terminal es de aproximadamente 3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La melarsomina está contraindicada en perros con dirofilariasis clase IV (muy grave). Ésta constituye el síndrome caval (los parásitos se presentan en las venas cavas y el atrio derecho). La melarsomina se considera muy tóxica en gatos y su empleo no se recomienda en la actualidad.

Los perros gerontes (mayores de 8 años) pueden ser más sensibles a los efectos adversos que los perros más jóvenes.

No administrar por vía IV o SC; ya que puede exhibir una toxicidad significativa o provocar daño tisular. Administrarla únicamente por vía IM profunda, siguiendo las instrucciones (musculatura epiaxial lumbar, nivel de L3-L5). No administrar en otro sitio.

Si bien todos los perros con dirofilariasis cardíaca son animales de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo pulmonar, aquellos con enfermedad de la arteria pulmonar grave tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad postratamiento. Se debe restringir el ejercicio después del tratamiento.

Lavarse las manos después de su empleo o usar guantes. Evitar el contacto de la droga con los ojos del animal; si éstos son expuestos, lavarlos con una copiosa cantidad de agua. Evitar la exposición humana; si ésta ocurre, contactar con un médico.

Efectos adversos

Aproximadamente un tercio de los perros muestran reacciones en el sitio de inyección (dolor, tumefacción, sensibilidad, rechazo al movimiento) después de recibir melarsomina. La mayor parte de estos signos se resuelven en semanas, aunque rara vez pueden ocurrir reacciones más graves. En el sitio de inyección pueden aparecer nódulos firmes de persistencia indefinida; las inyecciones SC o IV deben ser evitadas. Las reacciones locales más graves ocurren si la droga ingresa en el tejido subcutáneo. La aplicación de una presión firme sobre el sitio de inyección después de la administración puede reducir el riesgo de este problema.

Otras reacciones informadas en el 5% o más de los perros tratados incluyen: tos y arcadas (incidencia: 22%; en promedio comienzan a los 10 días de iniciado el tratamiento); depresión y letargo (incidencia: 15%; comienzan a los 5 días promedio después de iniciado el tratamiento), fiebre (incidencia: 7%); congestión pulmonar (6%), vómitos (5%). Hay una importante variación entre pacientes, tanto en el momento de inicio como en la duración de los efectos antes mencionados. Los perros también pueden exhibir una excesiva salivación después de la administración.

Hay muchos otros efectos adversos que se han documentado con incidencias menores del 3%, entre ellos paresis y parálisis. Consúltese el prospecto del producto para obtener las especificaciones.

Los animales que no exhiben efectos adversos después de recibir la primera dosis o del primer curso de tratamiento, pueden evidenciarlos después de la segunda dosis o del segundo curso de tratamiento.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad no fue establecida para el uso en perras gestantes, en lactancia o en animales reproductores. Antes del empleo, contraponer los riesgos vs los posibles beneficios del tratamiento.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El margen de seguridad de la droga es estrecho. Los perros sanos que recibieron 3 veces la dosis (7,5 mg/kg) evidenciaron aflicción e inflamación respiratorias, hipersalivación, inquietud, jadeo, vómito, edema, tremores, letargo, ataxia, cianosis, estupor y muerte. Se observaron signos de diarrea, hipersalivación, nerviosismo, jadeo, vómito y fiebre en perros infectados que recibieron en forma inadvertida sobredosis (2 veces la normal).

Se puede considerar el tratamiento con dimercaprol (BAL en aceite) para manejar las sobredosis de melarsomina. No obstante, esto puede disminuir la eficacia clínica de la droga.

Interacciones medicamentosas

El fabricante señala que durante las pruebas a campo, se administró melarsomina a perros que estaban recibiendo antiinflamatorios, antibióticos, insecticidas, medicamentos profilácticos contra la dirofilariasis cardíaca y muchas otras drogas usadas con frecuencia para estabilizar y dar soporte a perros con dirofilariasis cardíaca, y no se observaron interacciones medicamentosas adversas.

- ASPIRINA. No se ha observado una reducción de los efectos adversos y puede complicar el tratamiento; no se recomienda su uso.
- DEPRESORES DEL SNC. Las drogas que tienen efectos adversos similares (por ej., depresión causada por los depresores del SNC) pueden causar efectos adversos aditivos o aumentar la incidencia de presentación de estos efectos cuando se usan junto con melarsomina.

Posologías

CUIDADO: debido al reducido margen de seguridad, calcular las dosis con cautela. ¡No confundir mg/lb con mg/kg!

CANINOS:

Para más información sobre el tratamiento de la dirofilariasis cardíaca, se sugiere revisar las pautas publicadas por la Sociedad Americana de Dirofilariasis Cardíaca en www. heartwormsociety.org.

El producto *Immiticide*® (Merial) tiene como teléfono de soporte: 888-637-4251.

Para el tratamiento de la dirofilariasis cardíaca:

 a) Después del diagnóstico, determinar la clase (estadio) de la enfermedad.

Nota: el fabricante proporciona planillas que colaboran en la clasificación y la determinación del protocolo terapéutico. Es muy recomendable utilizar estos registros para evitar confusiones y documentar el tratamiento.

Clase I y II: 2,5 mg/kg IM profundo (músculos epiaxiales lumbares [L3-L5]), 2 aplicaciones separadas por 24 horas y reposo. Con cada administración cambiar de lado. En 4 meses se puede repetir el protocolo.

Clase III: 2,5 mg/kg IM profundo (músculos epiaxiales lumbares [L3-L5]). Reposo estricto y administrar todas las

aplicaciones sistémicas que sean necesarias. Un mes después, administrar 2,5 mg/kg IM profundo (músculos epiaxiales lumbares [L3-L5]), 2 aplicaciones separadas por 24 horas.

Nota: el tamaño de aguja recomendado para perros de 10 kg o menos es la de calibre 23 con 25 mm de largo; para los de 10 kg o más, usar una aguja calibre 22 y 38 mm de largo (Prospecto del producto; *Immiticide®* – Merial).

b) Protocolo alternativo de 3 aplicaciones (25 mg/kg IM profundo siguiendo las instrucciones en la musculatura epiaxial lumbar [/L3-L5/]). Estricto reposo y administrar todo el tratamiento sistémico que sea necesario. Un mes más tarde, dar 2,5 mg/kg IM profundo (siguiendo las mismas instrucciones recién dadas), 2 aplicaciones con un intervalo de 24 horas. Este es el protocolo de elección de la Sociedad Americana de Dirofilariasis Cardíaca y de varios hospitales escuela universitarios, más allá del estadio de la enfermedad, debido a que tiene una mayor seguridad y eficacia y hay menos perros que requieren un nuevo tratamiento con melarsomina (American Heartworm Society; www. heartwormsociety.org; acceso 2007).

Controles/Información al cliente

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos; los perros deben ser observados durante 24 horas después de la última inyección
- Debido a la gravedad de la enfermedad y la posible morbilidad y mortalidad asociadas con el tratamiento, los propietarios deberían autorizar con su firma la realización del tratamiento antes de iniciarlo.

Química/Sinónimos

El diclorhidrato de melarsomina es un compuesto arsenical orgánico que tiene un peso molecular de 501 y es completamente soluble en agua.

También puede ser conocido como: *Immiticide*®. Su registro CAS es 128470-15-5.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo sin reconstituir debe ser almacenado en posición vertical y a temperatura ambiente. Una vez reconstituida, la solución debe ser mantenida en el recipiente original y refrigerada durante un lapso de hasta 24 horas. No congelar. No mezclar con ninguna otra droga.

Reconstituir con 2 ml de diluyente (agua estéril para inyección) con una concentración resultante de 25 mg/ml. Una vez reconstituida, la solución debe ser mantenida en el recipiente original y refrigerada hasta 24 horas. No congelar.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Melarsomina, diclorhidrato de (polvo para inyección): 50 mg/ frasco; Immiticide® (Merial); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

MELATONINA

Regulin®

HORMONA

Consideraciones al recetar

- ▶ Hormona de la glándula pineal, oral e implantable.
- ▶ Los posibles empleos incluyen: alopecia en perros, disturbios del sueño y el comportamiento en gatos y perros, ajuste estacional de la fertilidad en ovinos, caprinos y equinos, y tratamiento adyuvante de la enfermedad adrenal en hurones.
- Los efectos adversos parecen ser mínimos, pero la experiencia es escasa.
- Las posibles contraindicaciones incluyen: gestación, animales con inmadurez sexual, disfunción hepática.

Usos/Indicaciones

La melatonina puede ser de utilidad para tratar la alopecia X en las razas nórdicas, la calvicie en patrón canina y la alopecia recurrente del flanco en perros. Asimismo, hay informes anecdóticos del empleo en el tratamiento de disturbios del sueño en gatos y perros gerontes y para el tratamiento de fobias y ansiedad por separación en caninos. Los implantes de melatonina son empleados en la industria peletera (visones y zorros) para promover el desarrollo de pelajes abundantes. Asimismo, los implantes son aprovechados para mejorar la tasa de ovulación y la reproducción temprana en ovinos y caprinos. Se está llevando a cabo la investigación preliminar para aplicarla a tal efecto en equinos.

En los cerdos, un estudio (Bubenik, Ayles y col., 1998) demostró que 5 mg/kg en el alimento reducían la incidencia de ulceraciones gástricas en lechoncitos.

Farmacología/Acciones

La melatonina participa en el control neuroendocrino de la muda, el crecimiento piloso y el color del pelaje dependientes del fotoperíodo. La melatonina estimula el crecimiento piloso invernal, y la muda de primavera ocurre cuando disminuye la hormona. No se comprende bien el mecanismo que induce estos cambios; la melatonina puede tener efectos directos sobre el folículo piloso o alterar la secreción de prolactina o de la hormona estimulante de los melanocitos.

La melatonina también incrementa los niveles séricos de prolactina y de la hormona del crecimiento e incrementa la respuesta a la hormona liberadora de la hormona de crecimiento. El empleo a largo plazo puede reducir a la hormona luteinizante. La melatonina también es un atrapante de radicales libres.

Farmacocinética

No se encontró información específica.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los implantes de melatonina están contraindicados en animales gestantes o con inmadurez sexual. Existen tiempos muy específicos para la administración que dependen de la latitud, el hemisferio y la raza. Los animales que están lactando pueden no beneficiarse con la terapia de implantes.

En las personas, la melatonina está contraindicada en casos de insuficiencia hepática, porque es depurada por el hígado. También está contraindicada en personas con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, depresión o anormalidades neurológicas. Emplear con cautela en pacientes con deterioro renal.

Efectos adversos

La melatonina parece ser bastante segura en los perros. En ellos, los efectos colaterales son poco frecuentes cuando se administra por boca, aunque esta hormona puede causar sedación y afectar la fertilidad y la secreción de hormonas sexuales. Los implantes SC en perros se asociaron con abscesos estériles.

No se han informado efectos adversos en hurones.

Los efectos adversos comunicados en personas incluyen alteración de patrones del sueño, hipotermia, sedación, taquicardia, confusión, cefaleas y prurito.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se encontró información; emplear con prudencia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La información disponible es escasa; es poco probable que ocasione morbilidad significativa después de una sobredosis única.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben melatonina y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BENZODIACEPINAS. La melatonina puede potenciar los efectos.
- SUCCINILCOLINA. La melatonina puede potenciar los efectos.

Posologías

CANINOS:

Para alteraciones dermatológicas:

- a) Para el tratamiento experimental de la alopecia X en razas nórdicas, la calvicie en patrón o la alopecia recurrente del flanco: la dosis empírica es 1 a 4 implantes SC de 12 mg. Puede ser necesario volver a tratar 1 o 2 veces al año. Si no son factibles los implantes, se puede probar melatonina por vía oral a una dosis de 3-6 mg cada 8-12 horas. Aunque parece segura, se recomienda que el propietario autorice con su firma la aceptación de la naturaleza "experimental" del tratamiento (Paradis, 2000).
- b) Para el tratamiento de la alopecia recurrente del flanco o estacional: 2-3 mg/perro oral una vez por día durante 3-5 días por semana o por mes, o como dosis diaria. Se emplearon dosis de hasta 10 mg/perro. En la mayoría de los casos, la mejoría se aprecia en 1 mes, con máxima evolución favorable en 3 meses (Merchant, 2000).
- c) Para el tratamiento de la alopecia X en las razas nórdicas, la calvicie en patrón o la alopecia recurrente del flanco: 3 mg para perros de menos de 10 kg y 6 mg para perros de 10 kg o más, oral, cada 8-12 horas, durante 6-8 semanas (Campbell, 1999).
- d) Para el tratamiento de la alopecia X: dosis empírica de 3-12 mg (dependiendo del tamaño del perro), oral, 2 a 3 veces por día. Realizar una prueba durante por lo menos 4 meses antes de evaluar la respuesta; el único efecto colateral informado es la somnolencia (Torres, 2007a).

Para los disturbios del sueño (actividad nocturna):

a) 3-6 mg totales cada 12-24 horas, oral (Virga, 2002).

FELINOS:

Para los disturbios del sueño (actividad nocturna):

a) 3-12 mg totales cada 12-24 horas, oral (Virga, 2002).

HURONES:

Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad adrenal:

a) En los hurones, el uso de 0,5-1 mg total oral por día 7-9 horas después del amanecer ha sido efectivo, anecdóticamente, para aliviar la alopecia, la conducta agresiva, la edematización vulvar y la prostatomegalia. La mejoría es más probable en los pacientes con hiperplasia adrenal o adenoma y es menos probable en aquellos con adenocarcinoma. No tiene efecto sobre el crecimiento del tumor ni sobre el desarrollo de metástasis. El implante (5,4 mg) libera melatonina durante un lapso de 3-4 meses. La respuesta a la melatonina, en general, es mejor en otoño e invierno. Puede ser usada junto con otros tipos de tratamiento (por ej., leuprolida, anastrazol, bicalutamida, finasterida) (Johnson, 2006b).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

- Para su empleo efectivo en pequeños animales, se la debe administrar de acuerdo con las instrucciones.
- Relativamente "experimental", porque la seguridad y eficacia no están claramente establecidas.

Química/Sinónimos

Hormona natural elaborada en la glándula pineal, la melatonina se presenta como un sólido cristalino, amarillo pálido y tiene un peso molecular de 232. Se puede obtener de fuentes naturales o en forma sintética.

La melatonina también puede ser conocida como: n-acetil-5-metoxitriptamina, MEL, MLT, hormona pineal, Benedorm®, Buenas Noches®, Cronocaps®, Dermatotonin®, Ferretonin®, HT90®, Melapure®, Melatol®, Regulin®, Repentil®, Revenox® y Transzone®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el prospecto indique otra cosa, conservar a temperatura ambiente en recipientes herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Melatonina, implante con 5,4 mg, producto comercializado para hurones; Ferretonin® (Melatek); 1-877-635-2835; www.melatek. Su estado de aprobación no es conocido.

Melatonina en implantes con 8 mg, 12 mg y 18 mg, comercializados para su uso en perros. *Dermatonin*® (Melatek); Su estado de aprobación es desconocido.

Un implante de 18 mg para liberación SC sostenida está disponible en varios países. Un nombre comercial es *Regulin®*. Su uso está autorizado para ovinos (Inglaterra y Nueva Zelanda) y caprinos (Nueva Zelanda), para mejorar la tasa de ovulación y la reproducción temprana.

En los Estados Unidos se cuenta con implantes para visón, producidos por Neo-Dynamics (800-206-7227).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Se comercializan tabletas de melatonina de diversas potencias, originadas en varias fuentes. Las potencias más comunes varían desde 0,5 hasta 3 mg. Las cápsulas de liberación sostenida (3 mg) y el líquido oral (500 µg/ml) también pueden estar disponibles. Dado que la melatonina se considera un "nutriente", no hay autorización oficial o sistemas de control de calidad central

para este agente en los Estados Unidos. Obtener de fuentes confiables.

MELFALÁN

Alkeran®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Agente antineoplásico alquilante empleado para el carcinoma ovárico, las neoplasias linforreticulares, el osteosarcoma, las neoplasias mamarias o pulmonares y el mieloma múltiple.
- Contraindicaciones (relativas; riesgos vs beneficios): anemia, mielosupresión, infección actual, deterioro de la función renal, infiltración de células tumorales en médula ósea, sensibilidad a la droga o pacientes que ya recibieron quimio o radioterapia.
- ▶ Efectos adversos: gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea), infiltrados o fibrosis pulmonares, mielosupresión (anemia, trombocitopenia, leucopenia).
- ▶ Posible teratógeno.
- Determinar la dosis con cautela.

Usos/Indicaciones

El melfalán puede ser de utilidad en el tratamiento de varias enfermedades neoplásicas, incluyendo carcinoma ovárico, neoplasias linforreticulares, osteosarcoma y neoplasias mamarias o pulmonares. Cuando se combina con prednisona, se considera la droga de elección para el tratamiento del mieloma múltiple. Ha sido usado con éxito en protocolos de rescate combinados (con dexametasona, melfalán, dactinomicina y citarabina) en recaídas de linfoma multicéntrico en perros.

Farmacología/Acciones

El melfalán es un agente alquilante bifuncional e interfiere con la transcripción del ARN y la replicación del ADN, con lo cual se interrumpe el funcionamiento de los ácidos nucleicos. Como es bifuncional, afecta a las células en división y en reposo. No requiere la activación hepática (a diferencia de la ciclofosfamida).

Farmacocinética

La absorción del melfalán es variable y, a menudo, incompleta. Se distribuye en toda el agua corporal, pero se desconoce si atraviesa la placenta, la barrera hematoencefálica o si ingresa en la leche. El melfalán se elimina principalmente mediante hidrólisis en el plasma. En las personas, la vida media terminal promedia casi los 90 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El melfalán debe ser empleado sólo cuando sus posibles beneficios superan los riesgos ante las siguientes alteraciones: anemia, mielo-supresión, infección actual, deterioro de la función renal, infiltración de células tumorales en médula ósea, sensibilidad a la droga o pacientes que ya recibieron quimio o radioterapia.

Efectos adversos

Los posibles efectos adversos incluyen: efectos gastrointestinales (anorexia, vómito, diarrea) e infiltrados o fibrosis pulmonares. El

efecto adverso más preocupante con el melfalán es la mielosupresión (anemia, trombocitopenia, leucopenia).

Seguridad en reproducción y lactancia

El empleo seguro del melfalán durante la gestación no fue establecido y otros agentes alquilantes son conocidos teratógenos. Emplear en la gestación sólo cuando los beneficios para la madre superan a los riesgos para la progenie. El melfalán puede suprimir la función gonadal.

Si bien se desconoce si ingresa en la leche, los neonatos lactantes deberían recibir un sustituto lácteo cuando la perra o la gata está siendo medicada con melfalán.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido al potencial tóxico de este fármaco, se deben evitar las sobredosis. Determinar la dosis con cuidado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo melfalán, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CICLOSPORINA. Hay informes anecdóticos sobre el melfalán como causa de aumento de nefrotoxicidad asociada con el uso sistémico de ciclosporina en personas.
- DROGAS INMUNOSUPRESORAS (por ej., azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides). El uso junto con otros inmunosupresores puede aumentar el riesgo de infección.
- DROGAS MIELOSUPRESORAS (por ej., cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina). Usar con mucho cuidado cuando se lo administra de manera conjunta con otras drogas mielosupresoras, incluyendo otros antineoplásicos. La mielosupresión puede ser aditiva.
- **VACUNAS.** Las vacunas a virus vivos deben ser usadas con cuidado, si es que deben ser usadas, durante el tratamiento.

Consideraciones de laboratorio

 El melfalán puede incrementar los niveles séricos de ácido úrico.
 Se pueden requerir drogas como el alopurinol para controlar la hiperuricemia.

Posologías

Para hallar más información acerca del uso de melfalán como parte de esquemas quimioterápicos, véanse los protocolos presentes en el apéndice u otros de numerosas referencias como: Withrow and MacEwen's, Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

■ CANINOS:

Como parte del protocolo de rescate (DMAC) para tratar las recaídas de los linfomas multicéntricos:

a) Dactinomicina (0,75 mg/m² IV), citarabina (300 mg/m² IV) en 4 horas o SC) y dexametasona (1 mg/kg oral) en el día 0 y melfalán (20 mg/m² oral) y dexametasona (1 mg/kg oral) en el día 7. El ciclo es continuamente repetido cada 2 semanas durante tanto tiempo como sea necesario hasta alcanzar remisión completa o parcial. Después de 4 ciclos, el clorambucilo remplaza al melfalán a la misma dosis. Cuando se al-

canza la remisión completa, el protocolo es suspendido después de 5-8 ciclos y se comienza con un protocolo de mantenimiento con LMP (clorambucilo, metotrexato, prednisona) o lomustina/prednisona. Cuando los perros desarrollan toxicosis grados 3 o 4, el protocolo DMAC es suspendido y se comienza con el protocolo de mantenimiento (Alvarez, Kisseberth y col., 2006; Rassnick, 2006).

Para el tratamiento adyuvante ante carcinoma ovárico, mieloma múltiple, neoplasias linforreticulares, osteosarcoma y neoplasias mamarias o pulmonares:

a) 2-4 mg/m² oral cada 48 horas (día por medio); 1,5 mg/m² oral cada 24 horas (una vez por día) durante 7-10 días (Jacobs, Lumsden y col., 1992).

Para el mieloma múltiple (en la mayoría de los casos, en combinación con prednisona):

- a) 2 mg/m²/día durante 7-10 días; luego, 2-4 mg/m² oral día por medio. Como alternativa, administrar 6-8 mg/m² oral durante 4-5 días y repetir cada 21 días. Empleado en combinación con prednisona (Kitchell y Dhaliwal, 2000).
- b) 0,05-0,1 mg/kg/día oral hasta la remisión, luego día por medio (Lana, 2002).

Para el adenocarcinoma de glándulas apócrinas o del saco anal:

 a) 2 mg/m² oral 1 vez por día durante 1 semana; luego, día por medio (Peterson y Couto, 1994).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la peritonitis infecciosa felina:

 a) Predniso(lo)na 4 mg/kg oral 1 vez por día con melfalán 2 mg/m² (o 1/4 de tableta de 2 mg) cada 48 horas (Weiss, 1994).

Para la leucemia linfocítica crónica:

a) 2 mg/m² oral día por medio, con prednisona o sin ella (20 mg/m² día por medio) (Peterson y Couto, 1994).

Controles

■ Hemograma completo con recuento plaquetario, como mínimo cada 1-2 semanas hasta ser estable.

Información al cliente

■ Los propietarios deben comprender la importancia de administrar melfalán según lo prescrito e informar de inmediato cualquier signo asociado con toxicidad (por ej., sangrado anormal, magullamiento, micción, depresión, infección, disnea, etc.).

Química/Sinónimos

Derivado de la mostaza nitrogenada, el melfalán se presenta como un polvo blanquecino a ocre, casi insoluble en agua.

El melfalán también es conocido como: CB-3025, NSC-8806, PAM, L-PAM, L-fenilalanina mostaza, L-sarcolisina, fenilalanina mostaza, fenilalanina mostaza nitrogenada, WR-19813 o *Alkeran*® o *Alkerana*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Conservar las tabletas en recipientes de vidrio bien cerrados y fotorresistentes, en la heladera (2-8 °C). Se recomienda vender las tabletas en envases de vidrio.

Una vez reconstituido, el producto inyectable no debe ser refrigerado porque se formará un precipitado. Es estable a temperatura ambiente durante 90 minutos. Para su administración, la solución reconstituida se vuelve a diluir con solución salina estéril hasta una concentración no mayor de 0,45 mg/ml. Esta solución diluida es estable durante 60 minutos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Melfalán (tabletas): 2 mg; Alkeran® (Celgene); (Rx).

Melfalán (polvo para inyección liofilizado): 50 mg en frascos monodosis con frasco de diluyente estéril (10 ml); *Alkeran*® (Celgene); (Rx).

MELOXICAM

Metacam®

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- Agente antiinflamatorio no esteroide (AINE) utilizado en perros y gatos; con preferencia por la COX-2.
- Disponible como producto inyectable y oral.
- Los efectos adversos gastrointestinales son menos probables, pero pueden ocurrir.

Usos/Indicaciones

El meloxicam se emplea principalmente para el tratamiento sintomático de la osteoartritis en perros. El empleo a corto plazo (dosis única inyectable) está también aprobado en los EE.UU. para el control del dolor y la inflamación posquirúrgicos asociados con cirugías ortopédicas, ovariohisterectomía y castración en gatos, al ser administrado antes de la cirugía.

Farmacología/Acciones

El meloxicam tiene actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética similar a otros AINE. Como otras drogas de este grupo, el meloxicam ejerce sus acciones probablemente a través de la inhibición de la ciclooxigenasa y la fosfolipasa A₂, y el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas. Se considera que tiene preferencia por la COX-2 (no específico para COX-2), porque en dosis más altas disminuye tal especificidad.

Los estudios con dosificación aguda en perros no demostraron toxicidad renal o hepática.

Farmacocinética

En los perros, el meloxicam se absorbe bien tras su administración oral. El alimento no altera la absorción. Los niveles sanguíneos máximos se producen a las 7-8 horas luego de la administración. El volumen de distribución en perros es 0,3 L/kg y la afinidad por las proteínas plasmáticas es 97%, aproximadamente. El meloxicam experimenta una gran biotransformación hasta varios metabolitos diferentes en el hígado, ninguno de los cuales parece tener actividad farmacológica. La mayor parte de éstos (y la droga sin modificar) son eliminados por la materia fecal. La recirculación enterohepática alcanza grados importantes. La vida media de eliminación es específica para cada especie: en los perros promedia las 24 horas (rango: 12-36 horas).

En otras especies los valores son: cerdos, 4 horas; caballos, 3 horas y bovinos, 13 horas.

En los gatos, la inyección subcutánea se absorbe casi por completo. Los niveles máximos se observan 1,5 horas después de la inyección. El meloxicam tiene un alto porcentaje de unión a las pro-

teínas plasmáticas (97%) y el volumen de distribución es de alrededor de 0,27 L/kg. Después de una sola dosis, la depuración sistémica total es de aproximadamente 130 ml/kg/hora y la vida media de eliminación de 15 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El meloxicam está contraindicado en los perros con hipersensibilidad a la droga. Su uso seguro no ha sido evaluado en perros de menos de 6 meses de edad. El prospecto del producto europeo destaca que no se ha evaluado el uso seguro del meloxicam en perros de menos de 6 semanas de edad. Aunque no lo indica el prospecto, es probable que no deba ser utilizado en perros con ulceración o sangrado gastrointestinal activo. Debe ser empleado con cautela en pacientes con deterioro de la función hepática, cardíaca o renal.

El meloxicam está contraindicado en gatos con hipersensibilidad conocida a la droga o a otros AINE. El fabricante advierte que dosis adicionales de meloxicam o de otros AINE están contraindicadas, ya que no se ha establecido una dosis segura para emplear en forma repetida. No se ha establecido el uso en gatos de menos de 4 meses de edad. El uso prequirúrgico en gatos que van a ser sometidos a una cirugía mayor, en la que es posible la presentación de episodios hipotensivos, se asocia con un mayor riesgo de daño renal.

El prospecto del producto para uso humano indica que no se requieren ajustes de la dosis en pacientes con deterioro leve a moderado de la función hepática o renal. Se requiere cautela extrema en animales deshidratados, hipovolémicos o hipotensos, porque existe la posibilidad de aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.

Efectos adversos

La experiencia en Europa y Canadá ha demostrado un perfil de efectos adversos relativamente seguro para el uso del meloxicam en perros. El malestar gastrointestinal es el efecto adverso más común, y en estudios a campo llevados a cabo en los EE.UU., los efectos adversos documentados con mayor frecuencia fueron vómitos, heces blandas, diarrea e inapetencia. La nefrotoxicidad parece ser mínima. Los efectos adversos observados ante el uso no autorizado del producto incluyen efectos gastrointestinales (vómitos, anorexia, diarrea, melena, ulceración), elevación de las enzimas hepáticas, prurito, azotemia, elevación de la creatinina e insuficiencia renal.

En los gatos, la dosis única de meloxicam parece ser relativamente segura. En los ensayos a campo, algunos gatos desarrollaron elevación de los niveles séricos de nitrógeno ureico, anemia postratamiento y, rara vez, dolor residual en el sitio de inyección. En otros estudios, el meloxicam causó efectos gastrointestinales (vómitos, diarrea, inapetencia), cambios de conducta y letargo. El uso repetido de meloxicam en gatos ha sido asociado con insuficiencia renal y muerte.

Seguridad en reproducción y lactancia

Su uso seguro en perros o gatos reproductores, gestantes o lactantes no ha sido establecido. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase *C* para su empleo durante la gestación. (*Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)*

La mayoría de los AINE se excretan en la leche; emplear con prudencia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El fabricante advierte que deben evitarse las sobredosis accidentales en perros pequeños; colocar las gotas sobre el alimento y no directamente en la boca. Se sugiere el tratamiento sintomático y de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben meloxicam, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA (por ej., enalapril, benacepril). Algunos AINE pueden reducir los efectos sobre la presión sanguínea.
- ANTICOAGULANTES (por ej., heparina, warfarina, etc.). Aumentan las posibilidades de hemorragia.
- ASPIRINA. Puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, hemorragia, vómitos, diarrea).
- **CORTICOSTEROIDES** (por ej., **prednisona**). Puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, hemorragia, vómitos, diarrea).
- DIGOXINA. Los AINE pueden aumentar los niveles séricos.
- FLUCONAZOL. La administración ha aumentado los niveles plasmáticos del celecoxib en las personas, y podría también afectar los niveles del meloxicam en los perros.
- FUROSEMIDA. Los AINE pueden reducir los efectos saluréticos y diuréticos.
- METOTREXATO. Ha ocurrido importante toxicidad cuando los AINE han sido utilizados en forma concomitante con el metotrexato; usar ambas drogas con mucho cuidado.
- DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., furosemida, aminoglucósidos, anfotericina B, etc). Pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.
- OTROS AINE. Pueden aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, hemorragia, vómitos, diarrea).

Posologías

Cuando las dosis se mencionan en "gotas" emplear con cautela, porque puede variar la concentración de droga por gota en los productos comercializados en distintos países.

CANINOS:

Para las indicaciones autorizadas (osteoartritis, analgesia, cuadros inflamatorios):

a) Comenzar con 0,2 mg/kg oral, IV o SC el primer día; luego, 0,1 mg/kg/día, oral, en el alimento o directamente dentro de la cavidad bucal (no cuando se dosifica con gotas). (Prospecto del producto *Metacam® Injection/Oral Suspension*).

FELINOS:

Para el dolor:

 a) Para las indicaciones autorizadas: 0,3 mg/kg SC única toma (Información en el prospecto del producto; Metacam® Injection for Cats - BI)

Nota: las siguientes dosificaciones no están autorizadas para ser usadas en gatos:

- b) Comenzar con 0,2 mg/kg oral, seguido por 0,1 mg/kg oral (en el alimento) 1 vez por día durante 2 días y luego dar 0,025 mg/kg 2-3 veces por semana (McLaughlin, 2000).
- c) 0,1 mg/kg oral 1 vez por día (limitar a 4 días de uso); 0,3 mg/kg IV o SC (única dosis) (Hardie, 1997).
- d) Para el dolor quirúrgico: 0,2 mg/kg (o menos) oral o SC 1 vez; 0,1mg/kg (o menos) SC, oral, diariamente durante 3-4 días.

Para el dolor crónico: 0,2 mg/kg (o menos) oral, SC 1 vez; 0,1 mg/kg (o menos) oral durante 3-4 días; 0,025 mg/kg oral

(0,1 mg como dosis máxima por gato) 2-3 veces por semana (Mathews, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES:

Para el dolor musculoesquelético y el dolor el visceral leve:

 a) 0,2 mg/kg oral o SC 1 vez por día. Tiene una duración de acción de 24-48 horas en la mayoría de las especies; puede ser usado durante períodos prolongados; también es muy efectivo cuando se lo usa en combinación con opioides (Mayer, 2007).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.
- Evaluación de la función renal y hepática, en caso de uso prolongado.

Información al cliente

- Agitar bien antes de utilizar.
- Medir la dosis (líquido oral) con cuidado; no confundir las marcas sobre la jeringa (suministrada por el fabricante) con ml o kg. Si se emplean gotas en perros pequeños, no colocarlas en forma directa dentro de la boca, sino mezclarlas con el alimento. También, se puede colocar la jeringa en la boca o mezclar con alimento.
- Si el animal desarrolla efectos adversos contactar con el veterinario.
- Si se vende para un paciente externo (ambulatorio), solicitar la receta para el medicamento.

Química/Sinónimos

El meloxicam es un AINE con preferencia por receptores COX-2, y se presenta como un polvo amarillo pálido. Pertenece a la clase oxicam, relacionado con el piroxicam.

El meloxicam también puede ser conocido como: UH-AC-62 y UH-AC-62XX; existen numerosas denominaciones comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que se indique lo contrario, conservar la formulación inyectable y el líquido oral a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Meloxicam (suspensión oral): 1,5 mg/ml (0,05 mg/gota en el producto de Estados Unidos) en una base saborizada con miel: goteros con 10 ml, 32 ml y 100 ml con jeringa medidora (marcada en incrementos de 2,25 kg de peso corporal); *Metacam*® (Boehringer IngelheimVetmedica); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos. Meloxicam (5 mg/ml para inyección): frasco con 10 ml; *Metacam*® *Injection for Dogs* (Boehringer IngelheimVetmedica); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos.

Meloxicam (5 mg/ml para inyección): frasco con 10 ml; *Meta-cam*® *Injection for Cats* (Boehringer IngelheimVetmedica); (Rx). Aprobado para su empleo en gatos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Meloxicam (tabletas): 7,5 mg y 15 mg; *Mobic*® (Boehringer Ingelheim/Abbott); genérico; (Rx).

Meloxicam (solución oral): 7,5 mg/5 ml en 100 ml; Mobic® (Boeh-

ringer Ingelheim/Abbott); Meloxicam (Roxane); (Rx). En Canadá, *Mobicox*® (Boehringer Ingelheim); (Rx).

MEPERIDINA, CLORHIDRATO DE

Demerol®, Petidina

AGONISTA OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- Analgésico opiáceo; usado con poca frecuencia, ya que tiene un efecto analgésico de corta duración y puede causar más efectos adversos que otros opiáceos inyectables usados más a menudo.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga, diarrea de origen tóxico.
- Prudencia extrema: enfermedad respiratoria o disfunción respiratoria aguda.
- ▶ Cautela: hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical, pacientes gerontes o muy debilitados, trauma craneano o incremento de la presión intracraneana y cuadros abdominales agudos (por ej., cólico).
- ▶ Efectos adversos: depresión respiratoria, liberación de histamina, broncoconstricción, depresión del sistema nervioso central, efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos y disminución de la peristalsis intestinal), midriasis (en perros), salivación (sobre todo en gatos); dependencia física (con el empleo a largo plazo). En CABALLOS (además): taquicardia con contracciones prematuras ventriculares, sudoración profusa e hiperpnea.
- Cuando se administra por vía IV hacerlo en forma lenta (muchos mencionan que no debe ser usada por vía IV); puede ser irritante por vía SC.
- ▶ Sustancia controlada C-II.

Usos/Indicaciones

Aun cuando ningún producto está aprobado en los Estados Unidos para su empleo veterinario, este agente ha sido utilizado como analgésico en varias especies diferentes. Se lo ha empleado como sedante/analgésico en pequeños animales para el dolor posoperatorio y en cuadros médicos tales como pancreatitis aguda y quemaduras térmicas, pero en la mayoría de los casos, se prefiere utilizar otros opiáceos debido a la corta duración de su actividad analgésica y a que puede causar una significativa liberación de histamina. En ocasiones se la utiliza en medicina equina para el tratamiento del cólico y en otros animales grandes para control del dolor.

Farmacología/Acciones

Los receptores para los analgésicos opiáceos son encontrados en altas concentraciones en el sistema límbico, la médula espinal, el tálamo, el hipotálamo, el cuerpo estriado y el mesencéfalo. También son encontrados en tejidos como el tracto gastrointestinal, el tracto urinario y otros órganos con músculo liso.

Los agonistas del tipo morfina (morfina, meperidina, oximorfona) tienen una actividad primaria en los receptores mu, con cierta actividad posible en los receptores delta. Los principales efectos farmacológicos de estos agentes incluyen: analgesia, actividad antitusiva, depresión respiratoria, sedación, emesis, dependencia física y efectos intestinales (constipación/defecación). Los efectos farmacológicos secundarios incluyen: SNC: euforia, sedación y confusión. Cardiovascular: bradicardia debida a estimulación vagal central; los receptores alfa-adrenérgicos pueden estar deprimidos, lo que da lugar a la vasodilatación periférica, la disminución de la resistencia periférica y la inhibición de los barorreceptores. Puede ocurrir hipotensión ortostática y síncope. Urinario: aumento del torso del esfínter vesical, lo que puede causar retención urinaria.

La meperidina es principalmente un agonista mu, con aproximadamente 1/8 de la potencia de la morfina, pero produce depresión respiratoria equivalente en dosis equianalgésicas a la morfina. De modo similar a la morfina, puede inducir liberación de histamina. No tiene actividad antitusiva en dosis menores que las que provocan analgesia. La meperidina es el único opioide que tiene propiedades vagolíticas e inotrópicas negativas en las dosis utilizadas clínicamente. Un estudio realizado con *ponies* demostró cambios en la actividad yeyunal después de la administración de meperidina, pero no se advirtieron efectos sobre el tiempo de tránsito o actividad eléctrica del colon.

Consúltese la monografía sobre Analgésicos narcóticos agonistas (opiáceos), Farmacología de los, para mayor información.

Farmacocinética

Si bien en general tiene buena absorción oral, un notorio efecto de primer paso limita la eficacia oral de la meperidina. Después de la inyección IM o SC, los efectos analgésicos máximos se presentan entre los 30 y 60 minutos; la vía IM exhibe un comienzo de acción algo más rápido. La duración de la acción es variable, con efectos que suelen durar 1-6 horas en la mayoría de las especies. En los perros y los gatos, la duración de acción es de apenas 1-2 horas con las dosis de empleo clínico. Se metaboliza principalmente en el hígado (la mayor parte de la droga sufre hidrólisis, en cierta proporción sufre conjugación) y, aproximadamente, el 5% se excreta sin modificar en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La meperidina está contraindicada en pacientes hipersensibles a los analgésicos narcóticos y en aquellos medicados con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). También está contraindicada en pacientes con diarrea debida a toxicosis hasta que la toxina sea eliminada del tracto gastrointestinal. Todos los opiáceos deben ser usados con cautela en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison) y en gerontes o pacientes con extrema debilidad.

Muchos profesionales mencionan que la meperidina no debe ser administrada por vía intravenosa. Si se suministra por esa vía, se lo debe hacer lentamente, pues en caso contrario podría producirse una grave hipotensión.

La meperidina debe ser utilizada con extrema prudencia en pacientes con traumatismo craneano, incremento de la presión intracraneana y cuadros abdominales agudos (por ej., cólicos), porque puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico de tales procesos. Iguales cuidados son requeridos en aquellos pacientes aquejados por enfermedades respiratorias o disfunción respiratoria aguda (por ej., edema pulmonar secundario a la inhalación de humo).

Los analgésicos opiáceos también están contraindicados en pacientes que han sido atacados por los escorpiones *Centruroides sculpturatus Ewing y C. gertschi Stahnke*, porque pueden potenciar estos venenos.

Efectos adversos

La meperidina puede ser irritante cuando se aplica por vía SC y debe ser administrada en forma muy lenta por vía IV porque puede ocasionar una marcada hipotensión. Puede provocar una pronunciada liberación de histamina, en particular con la administración IV. En las dosis usuales, la principal preocupación es el efecto de los opioides sobre la función respiratoria. La disminución del volumen corriente pulmonar, la depresión del reflejo tusivo y la desecación de las secreciones respiratorias pueden tener un efecto periudicial sobre un paciente susceptible. La broncoconstricción posterior a la administración IV fue un efecto descrito en perros. Los efectos gastrointestinales pueden incluir: náuseas, vómitos y disminución de la peristalsis intestinal. En los perros, la meperidina induce midriasis (a diferencia de la morfina). Si se administra por vía oral, la droga puede ser irritante para la mucosa y causar salivación; esto es una particular preocupación en los felinos. La administración por tiempo prolongado puede conducir a la dependencia física.

En los caballos sometidos a anestesia general, la meperidina se ha vinculado con una reacción manifestada con taquicardia y contracciones prematuras ventriculares, sudoración profusa e hiperpnea.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En un sistema separado de evaluación de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a esta droga como clase B. (Segura para su empleo si esto se hace en forma prudente. Los estudios en animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas durante la preñez avanzada.)

La mayoría de los opioides son excretados en la leche. La meperidina ingresa en la leche humana en concentraciones algo mayores que las encontradas en suero, pero los efectos sobre los lactantes pueden no ser significativos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En la mayoría de las especies, la sobredosis puede inducir una profunda depresión respiratoria o del SNC. Otros efectos pueden incluir colapso cardiovascular, hipotermia e hipotonía del músculo esquelético. Algunas especies (de manera particular, los gatos) pueden mostrar excitabilidad nerviosa central (hiperreflexia, temblores) y convulsiones en dosis mayores de 20 mg/kg. La naloxona es el agente de elección para tratar la depresión respiratoria. En sobredosis masivas, las dosis de naloxona pueden ser repetidas, y el animal debe ser supervisado de cerca, porque los efectos de la naloxona pueden disminuir antes de alcanzarse los niveles subtóxicos de meperidina. El soporte respiratorio mecánico también debería ser considerado en los casos de profunda depresión respiratoria.

El pentobarbital fue sugerido como tratamiento de la excitabilidad nerviosa central y las convulsiones en felinos. Se debe tener cautela, porque los barbitúricos y los narcóticos pueden tener efectos aditivos sobre la depresión respiratoria.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben meperidina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS DEPRESORES DEL SNC (por ej., anestésicos, antihistamínicos, fenotiacinas, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc.). Puede causar un aumento de la depresión del SNC o respiratoria cuando se usan con meperidina.
- DIURÉTICOS. Los opiáceos pueden disminuir la eficacia en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva
- ISONIAZIDA. La meperidina puede favorecer los efectos adversos de la isoniazida
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (por ej., amitraz y, posiblemente, selegilina). La meperidina está contraindicada en pacientes que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa cuando aún no han pasado 14 días desde la última aplicación de éstos. Algunos pacientes humanos han exhibido signos por sobredosis de opiáceos después de haber recibido una dosis terapéutica de meperidina mientras estaban recibiendo un IMAO.
- RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO. La meperidina puede favorecer el bloqueo muscular.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc). La meperidina puede exacerbar los efectos de los antidepresivos tricíclicos.
- WARFARINA. Los opiáceos pueden potenciar la actividad anticoagulante.

Consideraciones de laboratorio

 Los valores de amilasa y lipasa en plasma pueden aumentar hasta 24 horas después de la administración de opioides, debido a que éstos pueden incrementar la presión sobre el tracto biliar.

Posologías

CANINOS:

La duración analgésica es, por lo usual, de 45-60 minutos. La droga también puede ser administrada por vía IV, pero LENTAMENTE.

- a) Analgésico para pancreatitis aguda: 5-10 mg/kg IM (Morgan, 1988).
- b) 5-10 mg/kg IM, SC. Corta duración del efecto: 30 a 60 minutos (Mama, 2002b).
- c) Para el dolor perioperatorio: 3-5 mg/kg IM o SC. Duración de la acción: 1-2 horas (Pascoe, 2000).
- d) Preanestésico: 2,5-6,5 mg/kg (Booth, 1988a).

FELINOS:

Para el dolor perioperatorio:

- a) 3-5 mg/kg IM o SC. Duración de acción: 1-2 horas (Pascoe, 2000).
- b) 2-5 mg/kg IM, SC. Corta duración del efecto: 30 a 60 minutos (Mama, 2002b).

Como preanestésico:

a) 2,2-4,4 mg/kg (Booth, 1988a).

No recomendada en felinos (Scherk, 2003a).

HURONES:

a) 5-10 mg/kg SC o IM cada 2-3 horas (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para el dolor moderado: 5-10 mg/kg SC, IM cada 2-3 horas. Empleando jarabe sabor banana: 0,2 mg/ml en agua de bebida (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Analgésico (paciente con dolor moderado): 0,2 mg/ml en agua de bebida (Huerkamp, 1995).

BOVINOS:

Como analgésico:

- a) 3,3-4,4 mg/kg SC o IM (Jenkins, 1987).
- b) 500 mg IM (Booth, 1988a).
- c) 150-200 mg/45 kg IM o SC (o IV lenta) (McConnell y Hughey, 1987).

EQUINOS:

Nota: los narcóticos (incluida la meperidina) pueden promover excitación nerviosa central en el caballo. Algunos recomiendan la administración previa de acepromacina (0,02-0,04 mg/kg, IV) o xilacina (0,3-0,5 mg/kg, IV) para reducir los cambios del comportamiento que estas drogas pueden inducir. Advertencia: los analgésicos narcóticos pueden enmascarar los síntomas conductuales y cardiovasculares asociados con el cólico.

Como analgésico:

- a) 2,2-4 mg/kg IM o 0,2-0,4 mg/kg IV (puede inducir excitación) (Robinson, 1987).
- b) 2-4 mg/kg IM o IV (puede ocasionar excitación e hipotensión con el uso IV) (Jenkins, 1987).
- 500 mg IV (dosis total) (lentamente; puede causar excitación nerviosa central) o 1000 mg (dosis total) IM (Booth, 1988a).
- d) 0,2-0,4mg/kg IV (Muir, 1987).

PORCINOS:

Como agente de sujeción:

a) Administrada como único agente no brinda mucha sujeción en ejemplares grandes. Se ha empleado en combinación con promacina (2 mg/kg, IM) y atropina (0,07-0,09 mg/kg, IM) en dosis de 1-2 mg/kg IM como preanestésico 45-60 minutos antes del barbitúrico/anestesia inhalatoria. Las drogas mencionadas deben ser administradas en sitios separados (Booth, 1988a).

Como analgésico:

 a) 2 mg/kg IM cada 4 horas, según sea necesario (Jenkins, 1987).

OVINOSY CAPRINOS:

Como analgésico:

a) Hasta 200 mg totales IM (Jenkins, 1987).

Controles

- Ritmo/frecuencia de la respiración.
- Nivel de depresión/excitación del SNC.
- Presión arterial (especialmente con el uso IV).
- Actividad analgésica.

Información al cliente

- Las formulaciones orales pueden ocasionar irritación bucal.
- Cuando se administra por la vía parenteral, este agente debería ser administrado en circunstancias de internación o con supervisión profesional directa.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de meperidina, un analgésico opiáceo sintético, es un polvo fino, blanco, cristalino, inodoro, muy soluble en agua, poco soluble en éter y soluble en alcohol. Tiene un pK_a de 7,7-8,15 y un punto de fusión de 186-189 °C. El pH del producto inyectable comercial es 3,5-6.

La meperidina también puede ser conocida como: clorhidrato de petidina, isonipecaína, clorhidrato de meperidina, petidini hidrochloridum, Alodan®, Centralgine®, Dolantin®, Dolantina®, Dolantina®, Dolestine® o Dolosal®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La meperidina es estable a temperatura ambiente. Evitar la congelación de la solución inyectable y protegerla de la luz durante el almacenamiento. La meperidina no exhibió adsorción significativa al PVC de las bolsas o las tubuladuras para administración IV según los estudios realizados hasta el momento.

La meperidina se considera físicamente **compatible** con las siguientes soluciones y drogas: cloruro de sodio al 0,45 y 0,9%, solución de Ringer, solución lactada de Ringer, dextrosa al 2,5%, 5% y 10%, combinaciones dextrosa/salina, soluciones de dextrosa/Ringer lactato, atropina, benzquinamida, butorfanol, clorpromacina, dimenhidrinato, clorhidrato de difenhidramina, dobutamina, droperidol, citrato de fentanilo, glicopirrolato, metoclopramida, lactato de pentazocina, clorhidrato de promacina, succinilcolina y clorhidrato de verapamilo.

La meperidina se considera físicamente incompatible cuando se mezcla con los siguientes agentes: aminofilina, amobarbital sódico, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, meticilina, succinato sódico de metilprednisolona, sulfato de morfina, nitrofurantoína sódica, clorhidrato de oxitetraciclina, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, fenitoína sódica, yoduro de sodio, clorhidrato de tetraciclina, tiopental sódico y tiamilal sódico.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTORES PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Meperidina, clorhidrato de (inyectable): 25 mg/ml en frasco y ampolla con 1 ml; jeringas *Carpuject* con 1 ml; 50 mg/ml en frasco con 1 ml; ampollas con 1 ml, 1,5 ml y 2 ml, frascos con 30 ml y jeringas *Carpuject* con 1 ml; 75 mg/ml en frasco de 1 ml y 1 ml cargado en cartuchos de 2 ml y en jeringas *Carpuject* de 1 ml; 100 mg/ml en ampollas con 1 ml y frascos multidosis con 20 ml, y jeringas *Carpuject* de 1 ml; *Demerol*® (Abbott); genérico, (Rx, C-II). Meperidina, clorhidrato de (tabletas): 50 mg y 100 mg, genérico; (Rx; C-II).

Meperidina, clorhidrato de (jarabe/solución oral): 50 mg/5 ml en 473 ml y 500 ml; *Demerol*® (Sanofi-Synthelabo); genérico (Rx, C-II).

Nota: la meperidina es una sustancia controlada clase-II y todos los productos demandan prescripción. Se requiere mantener un registro muy preciso sobre el uso y disposición del stock.

MERCAPTOPURINA

Purinethol®

ANTINEOPLÁSICO/INMUNOSUPRESOR

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico/inmunosupresor para uso oral, empleado para el tratamiento adyuvante del linfosarcoma, las leucemias agudas y la artritis reumatoidea grave u otras alteraciones autoinmunes (por ej., colitis ulcerativa sin respuesta).
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga.
- Cuidado (riesgos vs beneficios): pacientes con disfunción hepática, mielosupresión, infección, deterioro funcional renal (ajustar posología) o con antecedentes de urolitos de urato.
- Efectos adversos: los efectos gastrointestinales (náusea, anorexia, vómito, diarrea) son los más probables; mielosupresión, hepatotoxicidad, pancreatitis, ulceración gastrointestinal (incluyendo la oral) y, posiblemente, reacciones dermatológicas.
- ▶ Teratogénica; emplear sustitutos lácteos en lactantes.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El uso veterinario de la mercaptopurina incluye el tratamiento adyuvante ante linfosarcoma, leucemias agudas y artritis reumatoidea grave. Podría ser beneficiosa en el manejo de otras alteraciones autoinmunes (por ej., colitis ulcerativa refractaria).

Farmacología/Acciones

Dentro de la célula, la mercaptopurina es convertida en un ribonucleótido, que actúa como antagonista de la purina, por lo que se inhibe la síntesis de ARN y ADN. La mercaptopurina también actúa como inmunosupresor, principalmente por inhibición de la inmunidad humoral.

Farmacocinética.

La absorción posterior a la dosis oral es variable e incompleta. La droga absorbida y sus metabolitos se distribuyen a través de toda el agua corporal. La droga atraviesa la barrera hematoencefálica, pero no en niveles suficientes como para tratar las neoplasias localizadas en el sistema nervioso central (SNC). No se sabe si ingresa en la leche.

Mediante la enzima xantina oxidasa, la mercaptopurina se metaboliza con rapidez en el hígado a ácido 6-tioúrico, el cual junto con la droga madre y otros metabolitos son excretados principalmente en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La mercaptopurina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Se debe tener cautela (riesgos vs beneficios): en pacientes con disfunción hepática, mielosupresión, infección, deterioro funcional renal (ajustar la dosis) o con antecedentes de urolitos de urato.

Efectos adversos

En las dosis usuales, los efectos gastrointestinales (náusea, anorexia, vómito, diarrea) son más probables en animales pequeños. Sin

embargo, existe la posibilidad de supresión de médula ósea, hepatotoxicidad, pancreatitis, ulceración gastrointestinal (incluyendo la oral) y reacciones dermatológicas.

Seguridad en reproducción y lactancia

La mercaptopurina es mutagénica y teratogénica y no se recomienda para su empleo durante la gestación. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase *D* para su empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello, los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en lamujer gestante.)

No se sabe si es excretada en la leche, pero se recomienda el uso de sustitutos lácteos para perras o gatas lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La toxicidad puede presentarse en forma aguda (efectos gastrointestinales) o retardada (mielosupresión, hepatotoxicidad, gastroenteritis). Se sugiere el uso de protocolos convencionales para evacuar el tracto digestivo si la ingesta fue reciente, asociado con un tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben mercaptopurina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALOPURINOL. El metabolismo hepático de la mercaptopurina puede ser disminuido por la administración concomitante de allopurinol. En las personas, se recomienda reducir la dosis de mercaptopurina a 1/4-1/3 de lo usual si las drogas van a ser usadas juntas.
- AMINOSALICILATOS (mesalamina, sulfasalacina). Pueden aumentar el riesgo de toxicidad de la mercaptopurina.
- DROGAS HEPATOTÓXICAS (por ej., halotano, ketoconazol, ácido valproico, fenobarbital, primidona, etc.). La mercaptopurina debe ser usada con cuidado cuando se emplea junto con otras drogas que pueden causar hepatotoxicidad. En las personas, un estudio ha demostrado un aumento de la hepatotoxicidad cuando la mercaptopurina se emplea junto con doxorrubicina.
- DROGAS INMUNOSUPRESORAS (por ej., azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides). El uso con otra droga inmunosupresora puede aumentar el riesgo de infección.
- DROGAS MIELOSUPRESORAS (por ej., otros antineoplásicos, cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B, colchicina, etc.). Usar con extremo cuidado cuando se lo emplea junto con otras drogas que también son mielosupresoras, incluyendo a muchos antineoplásicos; la mielosupresión puede ser aditiva. En las personas, ha ocurrido un aumento de la mielosupresión cuando se usa concomitantemente con trimetoprim/sulfa.
- VACUNAS A VIRUS VIVOS. Las vacunas a virus vivos deben ser usadas con cuidado (si es que se deben usar) durante el tratamiento.
- WARFARINA. La mercaptopurina puede reducir el efecto anticoagulante.

Consideraciones de laboratorio

 La mercaptopurina puede aumentar artificialmente los valores de glucemia y ácido úrico cuando se utiliza un analizador múltiple secuencial 12/60.

Posologías

CANINOS:

 a) Como inmunosupresor en combinación con corticosteroides, para el tratamiento del pénfigo ampollar: 2,2 mg/kg 1 vez por día (cada 24 horas); luego cada 48 horas (Swartout, 2004).

- b) Para la poliartritis erosiva inmunomediada, en combinación con corticosteroides: 2 mg/kg oral 1 vez por día (cada 24 horas) durante 14-21 días; luego cada 48 horas (día por medio) (Beale y Worley, 2004).
- c) Para el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas o de la leucemia linfocítica o granulocítica aguda: 50 mg/m² oral 1 vez por día (cada 24 horas) hasta efecto; luego, día por medio (cada 48 horas) o según se requiera (Jacobs, Lumsden y col., 1992).

Controles

- Hemograma (incluyendo recuento plaquetario); supervisar con atención; en un comienzo, cada 1-2 semanas y al alcanzar el protocolo de mantenimiento hacerlo cada 1-2 meses. Algunos clínicos recomiendan que si el recuento de glóbulos blancos baja a 5000-7000 células/mm³ la dosis debe ser reducida en un 25%. Si el recuento declina por debajo de 5000 células/mm³, el tratamiento debe ser suspendido hasta que resuelva la leucopenia.
- Pruebas de función hepática; amilasa sérica, si se indica.
- Eficacia.

Información al cliente

- Los propietarios deben conocer la posibilidad de toxicidad grave con esta droga, incluyendo neoplasias o mortalidad relacionadas con la mercaptopurina.
- El cliente debe contactar con el veterinario si el animal exhibe signos de sangrado anormal, magullamiento, anorexia, vómito o infección.
- Aunque no hay precauciones especiales con respecto a la manipulación de las tabletas intactas, se recomienda el lavado de manos luego de administrar la droga.

Química/Sinónimos

La mercaptopurina, un análogo de la purina, se presenta como un polvo cristalino amarillento. Es insoluble en agua y tiene un pK_a de 7,6.

La mercaptopurina también puede ser conocida como: 6-mercaptopurina, 6-MP, 6MP, mercaptopurinum, NSC-755, purinetiol, WR-2785, Flocofil®, Ismipur®, Mercap®, Mercaptina®, PuriNethol®, Purinethol® y Varimer®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados, mantenidos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Mercaptopurina (tabletas): 50 mg; Purinethol® (Gate Pharmaceuticals); genérico (Par); (Rx).

MEROPENEM

Merrem I.V.®

ANTIBIÓTICO CARBAPENEM

Consideraciones al recetar

- Antibiótico carbapenem similar al imipenem, pero no induce convulsiones y puede ser más efectivo contra algunas infecciones causadas por gramnegativos resistentes.
- ▶ El empleo debería estar reservado para infecciones resistentes documentadas cuando los aminoglucósidos están contraindicados (disfunción renal, infecciones del sistema nervioso central).
- Parece tener buena tolerabilidad en pacientes veterinarios.
- Debe ser administrado por vía IV o SC.
- ▶ El costo es un factor que debe considerarse.

Usos/Indicaciones

El meropenem puede ser de utilidad en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes, en particular cuando los aminoglucósidos serían perjudiciales (falla renal) o no eficaces (resistencias o infecciones del sistema nervioso central). Además, el meropenem tiene un espectro muy amplio, es menos costoso o más fácil de administrar que los antibióticos efectivos para otras infecciones.

Farmacología/Acciones

El meropenem tiene un amplio espectro antimicrobiano similar al del imipenem, pero tiene más actividad contra Enterobacteriaceae y menos contra las bacterias grampositivas. Los estafilococos resistentes a la oxacilina suelen ser resistentes al meropenem. Como este último es más estable frente a la dehidropeptidasa I renal que el imipenem, no requiere el agregado de cilastatina para inhibir tal enzima. El meropenem también tiene menor potencial para inducir convulsiones que el imipenem.

Farmacocinética

El meropenem debe ser administrado por vía parenteral. Después de la inyección SC en perros, la biodisponibilidad es del 84%. Después de la inyección IV en perros, el volumen de distribución es, aproximadamente, 0,37 L/kg y la afinidad proteica es del 12%; la vida media es \approx 40 minutos y la depuración \approx 6,5 ml/minuto/kg. La concentración de la droga sin ligar es similar en el líquido tisular y en el plasma.

En ovejas, luego de la inyección IM, el meropenem se absorbió con rapidez y tuvo una biodisponibilidad igual a la calculada para la dosis IV. El volumen de distribución en estado estable fue 0,06 L/kg y la afinidad proteica 43%; la vida media de eliminación fue casi 43 minutos. El 91% de la droga fue recuperado en la orina durante 24 horas después de la inyección IM.

La información sobre la farmacocinética humana comprende: amplia distribución en tejidos y líquidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo y la bilis; mínima afinidad proteica, ~ 2%; en pacientes con función renal normal, la vida media de eliminación es de casi 1 hora. Se identificó un metabolito inactivo, pero la mayor parte de la droga es excretada mediante mecanismos renales (secreción tubular y filtración glomerular) y un 70% de la dosis se recupera sin modificar en la orina durante 12 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El meropenem está contraindicado en pacientes hipersensibles a éste o a otros agentes del tipo carbapenem, y en aquellos que experimentaron anafilaxis después de recibir cualquier antibiótico beta-lactámico.

Efectos adversos

El meropenem tiene, por lo general, buena tolerabilidad. Los animales medicados por via SC pueden mostrar cierto grado de alopecia sobre los sitios de inyección. En las personas que reciben meropenem, los efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) se presentan en más del 1% de los pacientes tratados.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, el meropenem está designado por la FDA como droga de clase B. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Es probable que el meropenem sea seguro para ser usado durante la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis son poco probables en pacientes con función renal normal. En ensayos llevados a cabo en personas, las dosis de 2 g cada 8 horas no mostraron efectos adversos significativos. Si se produce una sobredosis, se puede suspender la administración del medicamento o la siguiente dosis puede ser retardada unas pocas horas. El meropenem puede ser eliminado con hemodiálisis, cuando sea necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben meropenem, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Hay evidencia in vitro de sinergismo contra Pseudomonas aeruginosa.
- PROBENECIDA. Puede aumentar las concentraciones séricas y la vida media de eliminación del meropenem.

Consideraciones de laboratorio

No se registraron interacciones específicas de laboratorio con el meropenem.

Posologias

■ CANINOSY FELINOS:

Para el tratamiento de infecciones susceptibles:

- a) Para bacteriemia/sepsis: 24 mg/kg IV cada 24 horas (una vez al día) o 12 mg/kg SC cada 8 horas.
 - Para la infección en el tracto urinario: 12 mg/kg SC cada 12
 - Para la infección en el SNC: 40 mg/kg IV o SC cada 8 horas. Esta dosis se extrapoló de aquella para niños y la dosis máxima por administración es 2 g. Para ayudar a evitar el desarrollo de cepas resistentes que podrían infectar a personas, su uso debe ser limitado o evitado, a menos que sea el último recurso (Greene, Hartmann y col.; 2006).
- b) Para infecciones sistémicas: 12 mg/kg cada 8 horas, SC o 24 mg/kg, IV 1 vez por día; para infecciones urinarias, 12 mg/kg, SC cada 12 horas (Papich, 2002a).

c) 125 mg totales para perros pequeños y gatos, IV o SC, cada 8 horas; 250 mg IV o SC cada 8 horas para perros medianos; 500 mg, IV o SC, cada 8 horas para perros grandes (>45 kg). Nota: si la concentración sérica de creatinina es mayor de 4, se puede administrar cada 12 horas (Aucoin, 2002b).

(Nota de Plumb): la dosis recomendada para el tratamiento de la meningitis humana es 40 mg/kg, IV, cada 8 horas. Hasta contar con más información en los pacientes veterinarios, considérese el uso de una dosis similar en perros o gatos (con función renal normal) para tratar infecciones bacterianas del sistema nervioso central.

Controles

■ No existen requerimientos específicos, excepto supervisar la eficacia clínica del meropenem.

Información al cliente

■ Esta droga es empleada, en general, en pacientes internados, debido a la gravedad que tiende a tener el proceso infeccioso del paciente tratado pero el propietario podría administrar las inyecciones SC en su hogar, en particular cuando se combate una infección urinaria.

Química/Sinónimos

El meropenem, un antibiótico carbapenem sintético, se presenta como cristales o polvo amarillo pálido a blanco transparente. Es muy poco soluble en agua o alcohol hidratado y casi insoluble en acetona o éter. Cuando el producto inyectable comercial es reconstituido, el pH resultante es de 7,3 a 8,3.

El meropenem también puede ser conocido como: ICI-194660, SM-7338, Meronem®, Meropen® Merrem®, Optinem® o Zeropenem®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para inyección debe ser conservado a temperatura ambiente controlada (20-25 °C). Cuando el polvo comercial para inyección es reconstituido con agua estéril (hasta una concentración de 50 mg/ml), es estable (según el fabricante) hasta 2 horas a temperatura ambiente y hasta 12 horas cuando se refrigera. El prospecto del producto destaca varias opciones para dilución con diferentes soluciones en bolsas plásticas IV, jeringas, minibolsas, etc. El tiempo más extenso de estabilidad, según el fabricante, es de 48 horas cuando se diluye en solución salina normal o agua estéril para inyección, en concentraciones de 1-20 mg/ml, en jeringas plásticas mantenidas refrigeradas.

Para la administración subcutánea en pacientes veterinarios, el meropenem ha sido diluido a una concentración de 20 mg/ml en cloruro de sodio 0,9% estéril. La solución debe ser protegida de la luz y es estable durante 96 horas si se la mantiene en la heladera. Una vez que la solución refrigerada vuelve a estar a temperatura ambiente, debe ser utilizada dentro de las 6 horas (Jordan, 2004).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Meropenem (polvo para inyección): 500 mg y 1 g en frascos con 20 ml y 30 ml; Merren I.V.® (Astra-Zeneca), (Rx).

METADONA, CLORHIDRATO DE

Dolophine®

AGONISTA OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- Agonista narcótico que puede ser utilizado como fármaco alternativo de la morfina en caninos y felinos.
- Produce menos liberación de histamina (por vía IV), sedación y vómito que la morfina.
- Dependiendo del país, su costo puede ser bastante superior al de la morfina.
- En los Estados Unidos es una sustancia controlada C-II.

Usos/Indicaciones

La metadona puede ser utilizada como opioide alternativo para la preanestesia o analgesia en pequeños animales. En la actualidad, se está investigando su aplicación epidural en equinos.

Farmacología/Acciones

En pequeños animales, la metadona actúa del mismo modo que la morfina con respecto a su grado de analgesia y duración de acción. Es agonista de receptores mu e inhibidor no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). La metadona es más liposoluble que la morfina y 1-1,5 veces más potente. No causa una liberación significativa de histamina cuando se la administra por vía IV.

Véase la monografía Analgésicos narcóticos agonistas (opiáceos), farmacología de los, para más información.

Farmacocinética

Es limitada la información farmacocinética disponible sobre la metadona en los animales domésticos. En un estudio en caninos se comunicó una vida media de eliminación terminal de 2-3 horas. En las personas, la metadona se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal (vía oral), como así también después de la inyección SC o IM. Se distribuye muy bien y tiene elevada afinidad por las proteínas plasmáticas (60-90%). Es metabolizada en el hígado, básicamente por la isoenzima CYP3A citocromo P450, pero también pueden intervenir otras isoenzimas. Los metabolitos resultantes son inactivos. La vida media de la metadona es muy variable en las personas (15-60 horas); la vida media de eliminación puede extenderse ante la administración de dosis múltiples.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Todos los opioides deben ser empleados con cautela en presencia de trauma craneano, incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo y en animales gerontes o muy debilitados.

Efectos adversos

Pueden incluir sedación, vómito, defecación, constipación, bradicardia y depresión respiratoria. La metadona tiende a inducir menos sedación o vómito que la morfina.

Seguridad en reproducción y lactancia

La metadona es relativamente segura si se emplea en dosis bajas y durante períodos cortos en los primeros dos trimestres del embarazo, pero debe ser evitada cerca del parto, porque en las personas se observaron depresión respiratoria significativa y aumento de la tasa de mortinatos. Los bebés de mujeres que han tomado metadona por adicción a los opioides exhiben con frecuencia signos de abstinencia (moderados a intensos) durante el período neonatal y problemas de desarrollo a largo plazo.

Si bien la metadona ingresa en la leche, la Academia Americana de Pediatría la considera compatible con la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede ocasionar depresión respiratoria del sistema nervioso central (SNC) una intensa en la mayoría de las especies. Los recién nacidos pueden ser más propensos a estos efectos que los animales adultos. Otros efectos tóxicos pueden incluir colapso cardiovascular, hipotermia e hipotonía de músculo esquelético. La naloxona es el agente de elección para tratar la depresión respiratoria. En las sobredosis masivas, se pueden necesitar dosis repetidas de naloxona. El paciente debe ser supervisado de cerca, porque los efectos de la naloxona podrían disminuir antes de alcanzar niveles subtóxicos de metadona. Se debería considerar la aplicación de soporte respiratorio mecánico en los casos de depresión respiratoria pronunciada. La diálisis, la hemoperfusión con carbón o la diuresis forzada no parecen ser de beneficio en el tratamiento de las sobredosis de metadona.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metadona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIARRÍTMICOS CLASES IY III (por ej., lidocaína, procainamida, quinidina, amiodarona). El uso con la metadona puede aumentar los riesgos de arritmias.
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (fluconazol, itraconazol, ketoconazol).

 Pueden aumentar los niveles de metadona.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO. El uso de éstos junto con la metadona puede aumentar los riesgos de arritmias.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC (por ej., anestésicos, antihistamínicos, fenotiacinas, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc). Pueden causar un aumento en la depresión respiratoria o del SNC cuando se los usa junto con la metadona.
- **CORTICOSTEROIDES** (mineralocorticoides). El uso con metadona puede aumentar la posibilidad de alteraciones electrolíticas.
- DIURÉTICOS. Los opiáceos pueden disminuir la eficacia de éstos en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina). Pueden inhibir el metabolismo de la metadona y aumentar sus niveles.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (por ej., amitraz y, quizás, selegilina). La meperidina junto con los inhibidores de la MAO en las personas ha causado graves reacciones neurológicas centrales y de conducta, y podría suceder lo mismo con la metadona; evitar su uso concomitante.
- RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO. La metadona puede favorecer el bloqueo neuromuscular.
- FENOBARBITAL, fenitoína.Puede disminuir los niveles de metadona.
- RIFAMPINA. Puede disminuir los niveles de metadona
- ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTA-CIÓN DE SEROTONINA (fluoxetina, sertralina, etc.). Pueden aumentar los niveles de metadona.

- HIERBA DE SAINT JOHN. Puede disminuir los niveles de metadona.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc.). La metadona puede exacerbar los efectos de los antidepresivos
- WARFARINA. Los opiáceos pueden potenciar la actividad anticoagulante.
- ZIDOVUDINA. La metadona puede aumentar los niveles de zidovudina.

Consideraciones de laboratorio

Como pueden incrementar la presión sobre el árbol biliar, los opiáceos pueden aumentar los valores de la amilasa y la lipasa en plasma hasta 24 horas después de su administración.

Posologías

CANINOS:

- a) Como preanestésico: 0,2-0,5 mg/kg SC, IM; o combinación de metadona (0,1-0,3 mg/kg) con acepromacina (0,02-0,05 mg/kg SC, IM) (Cornell, 2004).
- b) Para el dolor: 0,1-0,25 mg/kg IM, SC o IV. Duración de efecto: 4-6 horas (Otero, 2006a).
- c) Para el control del dolor perioperatorio: 0,1-0,5 mg/kg IM o SC; duración del efecto: 2-4 horas (Pascoe, 2006).

FELINOS:

- a) Para el control del dolor perioperatorio: 0,05-0,5 mg/kg IV, IM o SC cada 4-6 horas (Tranquilli, 2003).
- b) Como preanestésico: 0,1-0,2 mg/kg SC, IM; o combinación de metadona (0,1-0,3 mg/kg) con acepromacina (0,02-0,05 mg/kg SC, IM) (Cornell, 2004).
- c) Para el dolor moderado a grave: 0,1-0,2 (o más) mg/kg IM o SC; duración del efecto: 2-6 horas. Para la administración IV. usar la mitad del extremo más bajo de la dosis, dado en 3-5 minutos; duración del efecto: 1-4 horas (Mathews, 2006).
- d) Para el dolor: 0,1-0,2 mg/kg SC, IV. Duración del efecto: 2-3 horas (Otero, 2006a).

Controles

- Eficacia analgésica o preanestésica.
- En dosis altas, supervisar por la posible depresión respiratoria.

Información al cliente

- Cuando se administra por vía parenteral, este agente debe emplearse en pacientes internados o con supervisión profesional
- Cuando se emplea el producto por la vía oral para analgesia, asegurarse de mantenerlo lejos del alcance de niños y mascotas.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de metadona, un agonista narcótico sintético derivado del difenilheptano, se presenta como un polvo cristalino incoloro o blanco, inodoro; totalmente soluble en agua, cloroformo o alcohol e insoluble en éter o glicerol. El pH de una solución al 1% en agua es 4,5-6,5. El producto inyectable comercial tiene un pH de 3-6,5. Las tabletas dispersables (Diskets®) contienen ingredientes insolubles que impiden su empleo como inyección.

La metadona también puede ser conocida como: clorhidrato de amidina, clorhidrato de amidona, metadoni hidrochloridum, fenadona, Adolan®, Biodone®, Cloro Nona®, Dolmed®, Eptadone®, Gobbidona®, Heptadon®, Ketalgine®, Metadol®, Metasedin®, Methaddict®, Methadose®, Methatabs®, Methex®, Pallidone®, Phymet®, Physeptone®, Pinadone®, Sedo®, Symoron® o Synastone®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que se indique otras cosa, los productos con metadona deben ser conservados a temperatura ambiente y protegidos de la luz. La inyección se considera estable cuando se mezcla en una jeringa con acepromacina. El producto inyectable no es compatible con pentobarbital, fenobarbital, amobarbital o tiopental.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 1. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metadona, clorhidrato de (invectable): 10 mg/ml en frascos multidosis con 20 ml; Methadone Hydrochloride (aaiPharma); (Rx, C-II). Metadona, clorhidrato de (tabletas): 5 mg y 10 mg; tabletas dispersables con 40 mg; Dolophine® Hydrochloride (Roxane); Methadose® (Mallinckrodt); genérico; (Rx; C-II).

Metadona, clorhidrato de (solución oral/concentrado): 1 mg/ml y 10 mg/ml (también en formas libres de azúcar y de colorantes) en envases con 30 ml, 500 ml, 946 ml y 1 L; Methadone Hydrochloride (Roxane); Methadose® (Mallinckrodt); (Rx; C-II)

Todos los productos que contienen metadona son sustancias controladas C-II en los Estados Unidos. Cuando se utiliza como analgésico, la metadona puede ser vendida por cualquier farmacéutico o profesional registrado en la DEA para narcóticos clase-II. Cuando la metadona se emplea para tratar la adicción narcótica, la aprobación especializada debe ser extendida por la FDA v, en general, organismos estatales.

METAZOLAMIDA

Neptazane®

INHIBIDOR DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor de la anhidrasa carbónica oral empleado principalmente para el glaucoma de ángulo abierto.
- ▶ Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática, renal, pulmonar o adrenocortical significativas, hiponatremia, hipopotasemia, acidosis hiperclorémica o desequilibrio electrolítico.
- Administrar las dosis orales con el alimento si hay alteraciones gastrointestinales.
- ▶ Controlar mediante tonometría cuando se emplea para el glaucoma; chequear electrólitos.

Usos/Indicaciones

La metazolamida oral se emplea en el tratamiento del glaucoma.

Farmacología/Acciones

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan mediante la inhibición no competitiva reversible de la enzima anhidrasa carbónica. Esto reduce la formación de protones y de iones bicarbonato a partir del dióxido de carbono y reduce la disponibilidad de estos iones para procesos de transporte activo en las secreciones corporales.

Los efectos farmacológicos de los inhibidores de la anhidrasa carbónica comprenden menor formación de humor acuoso (lo que reduce la presión intraocular); aumento de la secreción tubular renal de sodio y potasio y, en mayor medida, de bicarbonato (lo que lleva a un aumento de la alcalinidad y del volumen de la orina); actividad anticonvulsiva (independiente de sus efectos diuréticos; el mecanismo no se ha definido, pero podría deberse a sus efectos sobre la anhidrasa carbónica o la acidosis metabólica).

Farmacocinética.

La información disponible es escasa. La metazolamida es absorbida a través del tracto gastrointestinal aunque con mayor lentitud que la acetazolamida. Se distribuye a través de todo el cuerpo, incluyendo líquido cefalorraquídeo y humor acuoso. La droga se metaboliza en parte en el hígado.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática significativa (pueden desencadenar coma hepático), insuficiencia renal o adrenocortical, hiponatremia, hipopotasemia, acidosis hiperclorémica o desequilibrio electrolítico. Estos agentes no se deben emplear en pacientes con obstrucción pulmonar grave que no pueden incrementar la ventilación alveolar o en aquellos con hipersensibilidad a estos fármacos. La utilización prolongada de inhibidores de la anhidrasa carbónica está contraindicada en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no congestivo crónico, porque puede conducir al cierre del ángulo y enmascarar la afección al reducir la presión intraocular.

Efectos adversos

Los efectos adversos potenciales comprenden alteraciones gastrointestinales, (vómitos, diarrea, inapetencia), acidosis metabólica efectos neurológicos centrales (sedación, depresión, excitación, etc.), efectos hematológicos (depresión de la médula ósea, trombocitopenia), efectos renales (cristaluria, disuria, cólico renal, poliuria, polidipsia), hipopotasemia, hiperglucemia, hiponatremia, hiperuricemia, insuficiencia hepática, efectos dermatológicos (erupción, etc.) y reacciones de hipersensibilidad.

La combinación de metazolamida (por vía oral) con dorzolamida tópica (oftálmica) no parece producir reacciones aditivas sobre la disminución de la presión intraocular y puede acrecentar los efectos adversos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

No se estableció la seguridad durante la lactación. Empero, un compuesto relacionado, la acetazolamida, se excreta en la leche a concentraciones con escasa probabilidad de inducir acciones farmacológicas.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La información concerniente a sobredosificación de este fármaco no es fácil de conseguir. Se sugiere controlar los electrólitos séricos, los gases en sangre, la volemia y el estado del sistema nervioso central ante una sobredosis aguda. El tratamiento es sintomático y de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metazolamida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. La alcalinización de la orina causada por la metazolamida puede disminuir la excreción.
- ASPIRINA (u otros salicilatos). Aumento del riesgo de acumulación de metazolamida y de toxicidad; aumento del riesgo de acidosis metabólica; la metazolamida aumenta la excreción de los salicilatos.
- DIGOXINA. Como la metazolamida puede causar hipopotasemia, aumenta el riesgo de toxicidad.
- INSULINA. Rara vez los inhibidores de la anhidrasa carbónica interfieren con los efectos hipoglucémicos de la insulina.
- COMPUESTOS CON METENAMINA. La metazolamida puede anular los efectos en la orina.
- DROGAS QUE AFECTAN EL POTASIO (corticosteroides, anfotericina B, corticotrofina u otros diuréticos). El uso concomitante con estas drogas puede exacerbar la depleción de potasio.
- FENOBARBITAL. Aumenta la excreción urinaria y puede reducir los niveles de fenobarbital.
- PRIMIDONA. Disminuye las concentraciones de primidona.
- QUINIDINA. La alcalinización de la orina causada por la metazolamida puede disminuir la excreción.

Consideraciones de laboratorio

- Debido a su acción alcalinizante de la orina, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden inducir resultados falsos positivos en las determinaciones de proteinuria que utilizan como reactivo azul de bromofenol (Albustix®, Albutest®, Labstix®), ácido sulfosalicílico (Bumintest®, Exton's® Test Reagent), prueba del anillo con ácido nítrico o métodos térmicos y con ácido acético.
- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden reducir la captación de yodo por la glándula tiroides en pacientes hipertiroideos o eutiroideos.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento médico del glaucoma:

- a) 2-5 mg/kg cada 8-12 horas, oral (Wilkie, 2003).
- b) 2-4 mg/kg oral 2 a 3 veces por día (Diehl, 2007a).
- c) 3-5 mg/kg dividido en 2 tomas diarias, oral (Millichamp, 2006).
- d) 2 mg/kg oral, 2 a 3 veces por día (Collins, 2006).

FELINOS:

Para el tratamiento médico del glaucoma:

 a) 3-4 mg/kg oral 2 veces por día. Los gatos pueden no tolerar este medicamento tan bien como los perros. Los efectos colaterales comunicados incluyen letargo, inapetencia y vómito. Los productos tópicos pueden ser mejor tolerados (Powell, 2003).

Controles

- Presión intraocular/tonometría.
- Electrólitos séricos, pH.
- Hemograma completo (con recuento diferencial) basal y repeticiones periódicas durante el tratamiento a largo plazo.
- Otros efectos adversos.

Información al cliente

■ Cuando la administración de la preparación oral produce alteraciones gastrointestinales, se debe administrar con el alimento.

■ Notificar al veterinario si se produce sangrado anormal o formación de hematomas, o si el animal desarrolla temblores o una erupción.

Química/Sinónimos

La metazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica similar a la diclorfenamida, se presenta como un polvo cristalino, blanco a amarillento, muy poco soluble en agua.

La metazolamida también es conocida como: GlaucTabs®, Glaumetax®, MZM® y Neptazane®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de metazolamida se deben almacenar en recipientes bien cerrados a temperatura ambiente. Las tabletas de metazolamida tienen una fecha de vencimiento de 5 años a partir de la fecha de elaboración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metazolamida (tabletas): 25 mg y 50 mg; genérico; (Rx).

METENAMINA, MANDELATO DE METENAMINA. HIPURATO DE

Mandelamine®, Hiprex®, Urex®

ANTISÉPTICO URINARIO

Consideraciones al recetar

- ▶ En teoria, se convierte en un antiséptico urinario; eficacia cuestionable en pequeños animales.
- De Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga, insuficiencia renal, disminución grave de la función hepática (debido a producción de amoníaco) o deshidratación pronunciada.
- ▶ Efectos adversos: irritación gastrointestinal; disuria posible si se emplea a largo plazo.
- ▶ El pH urinario debe ser menor de 6,5 para tener eficacia.

Usos/Indicaciones

La metenamina se emplea como agente antimicrobiano para el tratamiento y la profilaxis de la infección urinaria recurrente.

Farmacologia/Acciones

En un ambiente urinario ácido (pH <6,5), la metenamina es convertida en formaldehído. El formaldehído es un agente antimicrobiano inespecífico que ejerce actividad bactericida. Tiene actividad sobre muchos microorganismos, incluyendo bacterias grampositivas (Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Enterococcus) y gramnegativas (Escherichia coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus y Pseudomonas aeruginosa). Según se afirma, la metenamina también tiene actividad contra la infección urinaria fúngica.

El ácido mandélico o hipúrico se incorporan, principalmente, para acidificar la orina, pero también poseen cierta actividad antimicrobiana inespecífica. En general, no hay resistencia bacteriana al formaldehído, al ácido mandélico o al ácido hipúrico.

Farmacocinética

Información obtenida en humanos: si bien la metenamina y sus sales se absorben bien desde el tracto gastrointestinal, hasta el 30% de una dosis puede ser hidrolizada por el ácido gástrico en amoníaco y formaldehído. En las tabletas con cubierta entérica disminuve la cantidad hidrolizada en el intestino. A pesar de la absorción, las concentraciones plasmáticas de formaldehído y metenamina son muy bajas y tienen actividad antimicrobiana sistémica despreciable. La metenamina atraviesa la placenta y se distribuye en la leche.

Dentro de las 24 horas, el 70-90% de una dosis se excreta sin modificar en la orina. En orina ácida, toma lugar la conversión en amoníaco y formaldehído, observándose una hidrólisis máxima a pH urinario de 5,5 o menos, pero ya con un pH inferior a 6,5 se produce algo de conversión. Las concentraciones máximas de formaldehído se presentan en la orina a las 2 horas posteriores a la administración (3-8 horas con tabletas con cubierta entérica).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La metenamina y sus sales están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad a la droga, insuficiencia renal, deterioro grave de la función hepática (debido a producción de amoníaco) o deshidratación pronunciada.

Efectos adversos

El efecto adverso más probable es el malestar gastrointestinal, con náuseas, vómitos y anorexia como signos predominantes. Algunos pacientes pueden tener disuria, probablemente secundaria a la irritación causada por las altas concentraciones de formaldehído.La neumonitis lipoide fue documentada en algunas personas medicadas en forma crónica con la suspensión. Podría ocurrir una acidosis sistémica.

Como la metenamina requiere una orina ácida para ser útil, el pH urinario debe ser mantenido en 5,5 o por debajo. Algunas bacterias ureasa-positivas (por ej., Proteus y algunas cepas de estafilococos, Enterobacter y Pseudomonas) pueden aumentar el pH urinario. Es posible que se necesite el agregado de un programa de acidificación urinaria empleando modificación dietética y drogas acidificantes (por ej., ácido ascórbico, metionina, bifosfato de sodio, cloruro de amonio).

Seguridad en reprodución y lactancia

Aunque atraviesa la placenta y en animales de laboratorio no se comprobaron efectos teratogénicos, se la debería administrar con cautela durante la gestación. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para su empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

La metenamina ingresa en la leche y podría ocasionar efectos adversos; sin embargo, no se comunicaron problemas en los bebés lactantes de madres medicadas con metenamina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los perros que recibieron dosis IV aisladas de hasta 600 mg/kg de hipurato de metenamina no exhibieron efectos tóxicos evidentes. Las sobredosis orales significativas deben ser manejadas empleando protocolos de vaciamiento intestinal establecidos, mantenimiento del estado de hidratación y terapia de sostén, según se requiera.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metenamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- SULFAMETIAZOL. El uso de la metenamina con sulfametiazol no es recomendado. Se forma un precipitado insoluble.
- DROGAS ALCALINIZANTES DE LA ORINA (por ej., antiácidos que contienen calcio o magnesio, inhibidores de la anhidrasa carbónica, citratos, bicarbonato de sodio, diuréticos derivados de las tiacidas). El uso de alcalinizantes de la orina puede reducir la eficacia de la metenamina.

Consideraciones de laboratorio

- Los valores urinarios de los siguientes compuestos pueden estar falsamente elevados: catecolaminas, ácido vanillilmandélico (VMA), 17-hidroxicorticosteroides.
- Los valores urinarios de estriol o 5-HIAA pueden declinar artificialmente.
- La metenamina puede causar resultados falsos positivos en la determinación de la glucosa urinaria cuando se utiliza la solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, *Clinitest*®) y falsos negativos en las pruebas que utilizan la glucosa oxidasa (*Tes-Ta-pe*®, *Clinistix*®).

Posologías

CANINOS:

- a) Metenamina (mandelato de): 10 mg/kg cada 6 horas, oral; emplear con cloruro de amonio para acidificar la orina y aumentar la eficacia (Grauer, 2003).
- b) Metenamina (mandelato de): 10 mg/kg oral cada 6 horas (Bartges, 2007).

FELINOS:

a) Metenamina (hipurato de): 250 mg oral cada 12 horas (Papich, 1992; Bartges, 2007).

Controles

- pH urinario.
- Eficacia.

Información al cliente

- Administrar después de las comidas si se produce malestar gastrointestinal
- Fomentar el cumplimiento de las indicaciones.

Química/Sinónimos

La metenamina no guarda relación química con otros agentes antiinfecciosos. En el comercio se encuentran disponibles dos sales de metenamina, mandelato e hipurato. El mandelato se presenta como un polvo cristalino blanco y contiene aproximadamente 48% de metenamina y 52% de ácido mandélico; es muy soluble en agua. El hipurato se presenta como un polvo cristalino blanco con sabor agrio y contiene aproximadamente 44% de metenamina y 56% de ácido hipúrico; es completamente soluble en agua.

La metenamina también puede ser conocida como: amigdalato de hexamina, hexaminamandelato, mandelato de metenamina, Aci-steril®, Hiprex®, Mandelamine®, Reflux®, Urocedulamin® y Urex®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos comerciales deben ser conservados a temperatura ambiente. Como la metenamina es hidrolizada por los ácidos en formaldehído y amoníaco, no mezclar con vehículos ácidos antes de la administración.

La metenamina es físicamente incompatible cuando se mezcla con la mayoría de los alcaloides y sales metálicas (por ej., sales férricas, mercúricas o argénticas). Las sales de amonio o álcalis oscurecen a la metenamina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metenamina, mandelato de (tabletas): 0,5 g y 1 g; con cubierta entérica con 0,5 g y 1 g; *Mandelamine*® (Warner Chilcott); genérico; (Rx).

Metenamina, mandelato de (suspensión oral): 0,5 g/5 ml en 480 ml; genérico; (Rx).

Metenamina, hipurato de (tabletas): 1 g; *Hiprex*® (Hoechst Marion Roussel); *Urex*® (3M Pharm); (Rx).

METFORMINA, CLORHIDRATO DE

Glucophage®

ANTIHIPERGLUCÉMICO

Consideraciones al recetar

- Agente antihiperglucemiante oral con posible utilidad en el tratamiento adyuvante de la diabetes mellitus no insulinodependiente en los gatos; su uso es controvertido.
- Poca experiencia, pero la eficacia, hasta ahora, ha sido desalentadora.
- Contraindicada en pacientes hipersensibles a este agente; con disfunción renal, acidosis metabólica o temporalmente cuando se emplean agentes de contraste yodados (véase Interacciones medicamentosas).
- Los efectos adversos pueden incluir letargo, inapetencia, vómitos y pérdida de peso.
- Interacciones medicamentosas potencialmente significativas.
- Las formulaciones para uso humano pueden ser difíciles de dosificar con precisión en los gatos.

Usos/Indicaciones

La metformina puede ser de utilidad en el tratamiento adyuvante de la diabetes mellitus no insulinodependiente en el gato. Son mínimos los ensayos realizados en felinos, observándose éxito limitado cuando la droga es usada sola. No se encontraron estudios que comparen su seguridad o eficacia con la de otros agentes antihiperglucemiantes orales (por ej., glipizida o insulina).

Farmacología/Acciones

Las acciones de la metformina son multifacéticas. En las dosis usuales, aumenta la capacidad de la insulina para transportar glucosa a través de las membranas celulares en el músculo esquelético, sin incrementar la producción del lactato, e inhibe la formación de productos terminales de glucosilación avanzada. Reduce la producción de glucosa hepática y puede disminuir la absorción intestinal de glucosa. No estimula la producción o liberación de insulina pancreática y, por lo tanto, no provoca hipoglucemia.

Farmacocinética

Un estudio de farmacocinética realizado en gatos (Chastain, Panciera y col., 1999) mostró que la metformina tiene absorción variable tras su administración oral (35-67%). En los gatos, el volumen de distribución en estado estable fue 0,55 L/kg; la vida media de eliminación es casi 12 horas y la depuración total de 0,15 L/hora/kg. La excreción primaria es en la orina. Los autores concluyeron que la farmacocinética era similar a la conocida en las personas, y que una dosis de 2 mg/kg, 2 veces por día, promovería una concentración plasmática que resulta efectiva en personas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En las personas (y presumiblemente en los gatos), la metformina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a este agente, disfunción renal o acidosis metabólica. También está temporalmente contraindicada cuando se emplean agentes de contraste vodados (véase Interacciones medicamentosas).

Efectos adversos

En los gatos, la metformina puede ocasionar letargo, inapetencia, vómitos y pérdida de peso. En un estudio que evaluó la metformina en gatos diabéticos (Nelson, Spann y col., 2004), 1 de los 5 animales estudiados falleció a los 11 días luego de recibir la medicación. Como no se pudo determinar la causa de la muerte, no se debe descartar a la metformina como factor causal. La hipoglucemia no es un efecto adverso esperado cuando la droga se emplea como único agente.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las mujeres embarazadas, la metformina es designada por la FDA como una droga clase B. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

La metformina se excreta en la leche materna, en niveles equivalentes a los detectados en plasma. Si bien los efectos adversos en gatitos lactantes son poco probables, se la debe emplear con prudencia en gatas en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La información disponible es limitada. Las sobredosis masivas en pacientes humanos (100 g) causaron hipoglucemia en apenas el 10% de los casos, pero se produjo acidosis láctica.

Hubo 26 exposiciones a la metformina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 24 eran perros (5 con signos clínicos) y los 2 restantes eran un ave y un gato (ninguno de los cuales evidenció signos clínicos). Los hallazgos comunes en perros (en orden decreciente de frecuencia) incluyeron vómitos y depresión.

El tratamiento es sintomático y de sostén. La hemodiálisis puede acrecentar la remoción de la droga del cuerpo.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metformina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA. Pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia.
- CIMETIDINA. En las personas, la cimetidina puede causar un 60% de aumento del nivel máximo de metformina y un 40% de aumento del área bajo la curva.
- CORTICOSTEROIDES. Pueden reducir la eficacia.
- DIURÉTICOS (derivados de las tiacidas). Pueden reducir la eficacia hipoglucémica.
- FUROSEMIDA. Puede aumentar el área bajo la curva y los niveles plasmáticos de metformina en el 22% de las personas; la metformina puede disminuir la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de la furosemida.
- AGENTES DE CONTRASTE YODADOS (uso parenteral). Pueden causar insuficiencia renal y acidosis láctica si se usan dentro de las 48 horas posteriores a la administración de metformina
- ISONIAZIDA. Puede reducir la eficacia hipoglucémica
- SIMPATICOMIMÉTICOS. Pueden reducir la eficacia hipoglucémica.

Consideraciones de laboratorio

No se registraron interacciones o consideraciones específicas de laboratorio.

Posologías

FELINOS:

- a) Para gatos con diabetes mellitus no insulinodependiente: 5 mg/kg oral, 2 veces por día (Grecco, 2002a). Nota: en una referencia más reciente, el autor señala que "la metformina ha mostrado efectos tóxicos en gatos y no debe ser usada. Además, es inefectiva" (Grecco, 2007c).
- b) Para gatos con diabetes mellitus no insulinodependiente (pacientes con concentraciones detectables de insulina): 50 mg totales/gato, oral, 2 veces por día. Puede ser eficaz sólo en gatos con concentraciones detectables de insulina en el momento del tratamiento (Nelson, Spann y col., 2004).
- c) Para gatos con diabetes mellitus no insulinodependiente: 2 mg/kg, oral, cada 12 horas (Melendez y Lorenz, 2002).

Controles

- Eficacia: se deben seguir los métodos convecionales para supervisar la eficacia del tratamiento antidiabético (por ej., glucemia en ayunas, apetito, actitud, estado corporal, resolución de la poliuria y la polidipsia, y tal vez la determinación de fructosamina o hemoglobina glucosilada).
- Función renal (basal y control anual).
- Efectos adversos.

Información al cliente

■ El propietario debe comprender la naturaleza "experimental" del empleo de este compuesto en los gatos y comunicar al veterinario cualquier efecto indeseable.

Ouimica/Sinónimos

El clorhidrato de metformina, un agente antihiperglucemiante oral biguanida, se presenta como cristales blancos a blanquecinos, poco solubles en alcohol y totalmente solubles en agua. Es una base débil; una solución acuosa de clorhidrato de metformina al 1% tiene un pK, de 6,68 y la metformina base tiene un pK, de 12,4.

El clorhidrato de metformina también es conocido como clorhidrato de dimetilbiguanida o metforimini hydrochloridium. Existen muchas marcas comerciales fuera de los Estados Unidos.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos orales de clorhidrato de metformina (tabletas comunes, tabletas de liberación sostenida y combinaciones en dosis fijas con glipizida o rosiglitazona) se deben conservar protegidos de la luz y a temperatura ambiente controlada (20-25 °C), con un rango permitido de 15-30 °C. El producto combinado de clorhidrato de metformina y gliburida se debe mantener a temperaturas de hasta 25 °C y protegido de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metformina, clorhidrato de (tabletas): 500 mg, 850 mg, 1000 mg; Glucophage® (Bristol-Myers Squibb); genérico; (Rx).

Metformina, clorhidrato de (tabletas de liberación extendida): 500 mg, 750 mg y 1000 mg; *Glucophage XR*® (BristolMyers Squibb); *Glumetza*® (Depomed); *Fortamet*® (First Horizon); (Rx).

Metformina, clorhidrato de (solución oral): 500 mg/5 ml en frascos con 120 ml y 480 ml; *Riomet*® (Ranbaxy); (Rx).

Se encuentran disponibles los siguientes productos combinados de dosis fija como tabletas orales:

Metformina (clorhidrato de) con gliburida: 250 mg/1,25 mg; 500 mg/2,5 mg; 500 mg/5,0 mg; *Glucovance*® (Bristol Myers Squibb); genérico; (PAR); (Rx).

Metformina (clorhidrato de) con rosiglitazona (maleato de) en tabletas con cubierta de protección: 500 mg/2 mg; 1000 mg/2 mg; 500 mg/4 mg; 1000 mg/4 mg; Avandamet® (GlaxoSmithKline); (Rx).

Metformina (clorhidrato de) con glipizida, en tabletas con cubierta protectora: 250 mg/ 2,5 mg; 500 mg/2,5 mg; y 500 mg/ 5 mg; *Metaglip*® (Bristol Myers Squibb); genérico; (Rx).

Metformina (clorhidrato de) con pioglitazona (clorhidrato de), en tabletas con cubierta protectora: 500 mg/15 mg; 850 mg/15 mg; *ActoPlus Met*® (Takeda); (Rx).

METILFENIDATO

Ritalin®

ESTIMULANTE DEL SNC

Consideraciones al recetar

- Droga anfetamínica que puede ser de utilidad para el tratamiento de la cataplexia/narcolepsia o hiperkinesis/hiperactividad en perros.
- Emplear con cautela en perros con fenómenos convulsivos o enfermedad cardíaca/hipertensión, y en animales agresivos.
- Los efectos adversos se relacionan principalmente con la estimulación del sistema nervioso central (SNC).
- ▶ Droga controlada clase II en los Estados Unidos.

Usos/Indicaciones

El metilfenidato puede ser de utilidad para el tratamiento de la cataplexia/narcolepsia o hiperkinesis/hiperactividad en perros.

Farmacología/Acciones

El metilfenidato tiene efectos estimulantes sobre el SNC y el aparato respiratorio similares a las anfetaminas. También posee actividad simpaticomimética débil y en dosis normales tiene mínima actividad sobre la circulación periférica.

Farmacocinética

No se conocen estudios farmacocinéticos específicos en perros. En las personas, el metilfenidato (tabletas comunes) se absorbe bien y con rapidez desde el tracto gastrointestinal. La presencia de alimento en el tracto gastrointestinal puede aumentar la velocidad de absorción, pero no su magnitud. Los niveles máximos ocurren a las 2 horas posteriores a la administración. La droga experimenta un metabolismo notorio durante el primer pasaje; la afinidad proteica es reducida. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 3 horas; menos del 1% se excreta sin modificar en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los riesgos vinculados con el metilfenidato deben ser considerados con cuidado antes del empleo en perros con fenómenos convulsivos, o enfermedad cardíaca/hipertensión, y en animales agresivos.

Efectos adversos

Los efectos adversos más probables incluyen aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, anorexia, temblores e hipertermia (en particular inducida por el ejercicio).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza al metilfenidato como una droga clase C para su empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.). El metilfenidato se asoció con efectos teratogénicos en conejos, pero con dosis masivas (200 mg/kg/día).

Se desconoce si el metilfenidato ingresa en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, dosis de 1 mg/kg (o menos) pueden causar reacciones tóxicas, y hay un informe de un caso fatal en un animal que recibió 3,1 mg/kg; sin embargo, ejemplares de experimentación sobrevivieron a dosis de 20 mg/kg/día durante 90 días. Un gato recibió una tableta de 5 mg y exhibió temblores, agitación, midriasis, taquicardia, taquipnea e hipertensión; los signos se resolvieron a las 25 horas posteriores a la administración, con atención de sostén (jaula a oscuras, diazepam, fluidoterapia).

Los signos esperados con una sobredosis en perros provienen, en general, de la hiperestimulación del SNC e hiperactividad simpaticomimética; esto puede incluir: hiperactividad, salivación, diarrea, balanceo cefálico, agitación, taquicardia, hipertensión, tremores, convulsiones e hipertermia. Tener en cuenta la formulación (tabletas de liberación extendida vs regulares) cuando se consideran las opciones terapéuticas y el comienzo y duración de los efectos esperados. El tratamiento se basa en las técnicas de desintoxicación intestinal convencionales (eméticos, carbón activado, catárticos, etc.); sin embargo, la emesis debe ser evitada en los animales que exhiben signos asociados con toxicidad o en riesgo a causa de los efectos adversos relacionados con la emesis. El trata-

miento es básicamente de sostén y consiste en controlar los signos tóxicos. Las fenotiacinas (por ej., acepromacina, clorpromacina) pueden ser de utilidad para controlar la agitación; los beta-bloqueantes pueden ayudar a controlar la taquicardia; el enfriamiento externo se indica para la hipertermia; la ciproheptadina puede ayudar a prevenir el síndrome serotoninérgico.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metilfenidato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICONVULSIVOS (fenobarbital, primidona, fenitoína). El metilfenidato puede aumentar los niveles séricos.
- CLONIDINA. En muy pocos casos en personas se presentaron efectos cardiovasculares (incluyendo la muerte); el mecanismo no es claro y la causalidad no ha sido establecida.
- DROGAS HIPOTENSORAS. El metilfenidato puede reducir los efectos.
- INHIBIDORES DE LA MAO (incluyendo el amitraz y, quizás, la selegilina). Podrían conducir a una crisis hipertensiva.
- ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTA-CIÓN DE SEROTONINA (por ej., fluoxetina, sertralina, etc). El metilfenidato puede inhibir el metabolismo y aumentar los niveles.
- ANTIDEPRESIVOSTRICÍCLICOS (por ej., amitriptilina, clomipramina, etc.). El metilfenidato puede inhibir el metabolismo y aumentar los niveles.
- WARFARINA. El metilfenidato puede inhibir el metabolismo de la wararina y aumentar el INR.

Consideraciones de laboratorio

No se registraron interacciones específicas de laboratorio con esta droga.

Posologías

CANINOS:

- a) Para el tratamiento de la narcolepsia/cataplexia: 5-10 mg totales, oral, una vez por día (Joseph, 2000).
- b) Para el tratamiento de la narcolepsia/cataplexia (para suplementar a la imipramina 0,5-1 mg/kg, oral, cada 8-12 horas): metilfenidato a 0,25-0,5 mg/kg oral o 5-10 mg totales, oral, cada 12-24 horas (Shell, 2003b).
- c) Para el tratamiento de la hiperkinesia: 5-20 mg totales cada 8-12 horas; administrar durante 3 días y valorar la mejoría respecto de los objetivos conductuales (ansiedad, hiperactividad, capacidad de aprendizaje) (Siebert, 2003c).
- d) Para hiperkinesia/hiperactividad: perros pequeños: 5 mg totales orales cada 12 horas; perros grandes: 20-40 mg totales oral cada 12 horas (Virga, 2002).

Controles

- Eficacia clínica.
- Examen físico para supervisar signos vitales, peso corporal.
- En las personas, se recomienda hacer un hemograma completo periódico con recuento diferencial y recuento plaquetario durante tratamientos prolongados.

Información al cliente

■ El propietario debe comprender que esta droga tiene un significativo potencial de abuso por parte de las personas y se la debe guardar en un lugar seguro.

- Se debe comunicar al profesional cualquier efecto estimulante indeseable.
- Si se utiliza un producto de liberación extendida, no moler la tableta ni la cápsula.

Ouímica /Sinónimos

El clorhidrato de metilfenidato, un estimulante del SNC relacionado con las anfetaminas, se presenta como polvo cristalino, fino, blanco e inodoro. Es completamente soluble en agua y soluble en alcohol.

El metilfenidato también puede ser conocido como: Attenta®, Daytrana®, Equasym®, Focalin®, Metadate ER®, Methylin®, Rilatine®, Rhitaphenidate®, Ritalina®, Ritalina®, Ritaline®, Ritaphen®, Rubifen® o Tranquilyn®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el prospecto indique lo contrario, las tabletas comunes y las tabletas/cápsulas de liberación extendida deben ser conservadas en recipientes herméticos, fotorresistentes y a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 1. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metilfenidato (tabletas): 5 mg, 10 mg y 20 mg; tabletas masticables con 2,5 mg, 5 mg y 10 mg; tabletas de liberación extendida con 10 mg, 18 mg, 20 mg, 27 mg, 36 mg y 54 mg; cápsulas de liberación extendida con 20 mg, 30 mg y 40 mg. Methylin® (Mallinckrodt; Alliant); Ritalin®, Ritalin LA y Ritalin SR® (Novartis); Metadate ER® (Mallinckrodt; Celltech); (McNeil); (Rx; C-II).

Metilfenidato (solución oral): 5 mg/5 ml y 10 mg/5ml en envases con 500 ml; Methylin® (Alliant); (Rx; C-II).

Metilfenidato (parches transdérmicos) con 10 mg, 15 mg, 20 mg y 30 mg; Daytrana® (Shire); (Rx; C-II).

4-metilpirazol - véase Fomepizol

METILPREDNISOLONA, METILPREDNISOLONA, ACETATO DE METILPREDNISOLONA, SUCCINATO SÓDICO DE

Medrol®, Dep-Medrol®

GLUCOCORTICOIDE

Consideraciones al recetar

- Glucocorticoide oral y parenteral, 4-5 veces más potente que la hidrocortisona, sin actividad mineralocorticoide apreciable.
- Contraindicaciones (relativas): infecciones fúngicas sistémicas, según enumera el fabricante: "en infecciones virales...animales con tuberculosis inactiva, úlcera péptica, psicosis agudas, úlcera corneal y síndrome de Cushing. La presencia de diabetes mellitus, osteoporosis, reacciones psicóticas crónicas, predisposición a tromboflebitis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o tuberculosis activa demanda una terapia supervisada de cerca".
- ▶ El objetivo terapéutico es utilizar tanto como sea necesario durante el menor tiempo posible.
- ▶ Los efectos adversos primarios son de naturaleza "cushingoidea" con la administración constante.
- Muchas posibles interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

Los glucocorticoides se han empleando en el intento de tratar prácticamente todo mal que afecta al hombre o a los animales pero hay tres grandes usos y rangos de dosis de estos agentes. 1) Remplazo de la actividad glucocorticoidea en pacientes con insuficiencia adrenal; 2) como agente antiinflamatorio; y 3) como agente inmunosupresor. Entre algunos de los usos de los glucocorticoides se incluye el tratamiento de: alteraciones endocrinas (por ej., insuficiencia adrenal), enfermedades reumáticas (por ej., artritis reumatoidea), enfermedades del colágeno (por ej., lupus sistémico), estados alérgicos, enfermedades respiratorias (por ej., asma), enfermedades dermatológicas (por ej., pénfigo, dermatosis alérgicas), alteraciones hematológicas (por ej., trombocitopenias, anemias hemolíticas autoinmunes), neoplasias, alteraciones del sistema nervioso (aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo), enfermedades gastrointestinales (por ej., exacerbaciones de la colitis ulcerativa) y enfermedades renales (por ej., síndrome nefrótico). Algunos glucocorticoides son usados por vía tópica en los ojos y la piel para tratar diversas alteraciones o son inyectados por vía intraarticular o intralesional. Este no es un listado completo, por cierto. Para dosis e indicaciones específicas, dirigirse a la sección Dosis.

Farmacología/Acciones

La metilprednisolona puede ser administrada tanto por vía oral como parenteral. Su potencia antiinflamatoria relativa es, aproximadamente, 5 veces la del cortisol. Su actividad mineralocorticoidea es despreciable. Los glucocorticoides tienen efectos en casi todas las células y sistemas de los mamíferos. A continuación se muestra una revisión de los efectos de estos agentes:

SISTEMA CARDIOVASCULAR. Los glucocorticoides pueden reducir la permeabilidad capilar y favorecer la vasoconstricción. Después de la administración de un glucocorticoide puede ocurrir un efecto inotrópico positivo relativamente no significativo desde el punto de vista clínico. El aumento de la presión sanguínea puede ser el resultado tanto de las propiedades vasoconstrictoras de la droga como del aumento del volumen sanguíneo que se puede producir.

CÉLULAS. Los glucocorticoides inhiben la proliferación de los fibroblastos, la respuesta de los macrófagos al factor de inhibición de la migración, la sensibilización de los linfocitos y la respuesta celular a los mediadores de la inflamación. Estabilizan las membranas lisosomales.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL/SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. Los glucocorticoides pueden disminuir el umbral convulsivo, alterar el humor y la conducta, disminuir la respuesta a los pirógenos, estimular el apetito y mantener el ritmo alfa. Los glucocorticoides son necesarios para la normal sensibilidad de los receptores adrenérgicos.

SISTEMA ENDOCRINO. Cuando los animales no están estresados, los glucocorticoides suprimen la liberación de ACTH desde la pituitaria anterior y de esta forma reducen o impiden la liberación de corticosteroides endógenos. Los factores de estrés (por ej., enfermedad renal, enfermedad hepática, diabetes) pueden algunas veces anular los aspectos supresores de los esteroides exógenos. Cuando se administran glucocorticoides a dosis farmacológicas, es factible la reducción de la liberación de las hormonas tiroideo-estimulante (TSH), folículo-estimulante (FSH), prolactina y luteinizante (LH). La conversión de tiroxina (T₄) a triyodotironina (T3) puede estar reducida por los glucocorticoides; los niveles plasmáticos de la hormona paratiroidea están aumentados. Los glucocorticoides pueden inhibir la función osteoblástica. La actividad de la vasopresina (HAD) está reducida en los túbulos renales y puede ocurrir diuresis. Los glucocorticoides inhiben la unión de la insulina a los receptores para insulina y los efectos posreceptores de ésta.

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO. Los glucocorticoides pueden aumentar el número de plaquetas circulantes, neutrófilos y eritrocitos, pero se inhibe la agregación plaquetaria. Se observa una disminución de la cantidad de linfocitos (periféricos), monocitos y eosinófilos debido al secuestro de estas células en los pulmones y el bazo y a la rápida disminución de la liberación de estas células desde la médula ósea. Se encuentra disminuida la capacidad de remoción de los eritrocitos viejos. Los glucocorticoides pueden causar involución del tejido linfoideo.

TRACTO GASTROINTESTINAL E HÍGADO. Los glucocorticoides aumentan la secreción de ácido gástrico, pepsina y tripsina. Alteran la estructura de la mucina y disminuyen la proliferación de las células de la mucosa. La absorción de las sales de hierro y de calcio está disminuida, mientras que la absorción de los lípidos está aumentada. Los cambios hepáticos pueden incluir aumento del depósito de lípidos y glucógeno dentro de los hepatocitos, aumento de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) y de gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Se puede observar un aumento significativo de los niveles séricos de fosfatasa alcalina. Los glucocorticoides pueden causar aumentos menores en el tiempo de retención de la bromosulfoftaleína.

SISTEMA INMUNE (véanse también Células y Sistema Hematopoyético). Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles circulantes

de los linfocitos T; inhiben las linfoquinas; inhiben la migración de neutrófilos, macrófagos y monocitos; reducen la producción de interferón; inhiben la fagocitosis y la quimiotaxis y el procesamiento de antígenos; y disminuyen la muerte intracelular. La inmunidad específica adquirida es menos afectada que las respuestas inmunes inespecífico. Los glucocorticoides también pueden antagonizar la cascada del complemento y enmascarar los signos clínicos de infección. Hay una disminución del recuento de mastocitos y está suprimida la síntesis de histamina. Muchos de estos efectos sólo ocurren con dosis altas o muy altas, y hay diferencias entre las especies en la respuesta.

EFECTOS METABÓLICOS. Los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis. La lipogénesis está aumentada en ciertas áreas del cuerpo (por ej., el abdomen) y el tejido adiposo puede ser redistribuido, de las extremidades hacia el tronco. Los ácidos grasos son movilizados desde los tejidos y aumenta su oxidación. Los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y glicerol están aumentados. La proteína es movilizada desde las mayorías de las áreas del cuerpo (no desde el hígado).

EFECTOS MUSCULOESQUELÉTICOS. Los glucocorticoides pueden causar debilidad muscular (también presente si hay falta de glucocorticoides), atrofia y osteoporosis. El desarrollo óseo puede estar inhibido por la inhibición de la hormona del crecimiento y de la somatomedina, el aumento de la excreción de calcio y la inhibición de la activación de la vitamina D. La resorción de hueso puede estar favorecida, También puede inhibir el desarrollo fibrocartilaginoso.

EFECTOS OFTÁLMICOS. El uso prolongado (tanto sistémico como tópico oftálmico) puede causar aumento de la presión intraocular y glaucoma, cataratas y exoftalmos.

RIÑÓN Y EQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO. Los glucocorticoides pueden aumentar la excreción de potasio y calcio, la reabsorción de sodio y cloro, y el volumen de líquido extracelular. Rara vez se produce hipopotasemia o hipocalcemia. Luego de la administración de glucocorticoides puede desarrollarse diuresis.

PIEL. El tratamiento con corticoides puede asociarse con adelgazamiento del tejido dérmico y atrofia de la piel. Los folículos pilosos pueden estar distendidos y puede producirse alopecia.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante (Upjohn Veterinary) menciona que la droga (tabletas) no debería ser empleada en perros o gatos con "infecciones virales, ...animales con tuberculosis inactiva, úlcera péptica, psicosis agudas, úlcera corneal y síndrome de Cushing. La presencia de diabetes mellitus, osteoporosis, reacciones psicóticas crónicas, predisposición a tromboflebitis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal y tuberculosis activa demanda una terapia supervisada de cerca".

El acetato inyectable está contraindicado cuando se emplea por vía sistémica. Cuando se inyecta por vía intrasinovial, intratendinosa u otros medios locales, está contraindicada en "presencia de infecciones locales agudas".

El empleo sistémico de glucocorticoides está contraindicado, en general, ante las infecciones fúngicas sistémicas (a menos que se utilicen como terapia sustitutiva en la enfermedad de Addison), cuando se administran IM en la trombocitopenia idiopática, y en pacientes hipersensibles a un compuesto particular. La administración de glucocorticoides inyectables de liberación sostenida está contraindicada para la corticoterapia prolongada en las enfermedades sistémicas.

Cuando la terapia con glucocorticoides sistémicos es diferente del tratamiento agudo, las dosis deberían ser reducidas en forma

gradual. Las administraciones a largo plazo deben ser reducidas con lentitud, porque la función de la ACTH y de los corticosteroides endógenos puede regresar en forma paulatina. Si el animal experimenta condiciones estresantes (por ej., procedimiento quirúrgico, trauma, enfermedad, etc.) durante el proceso de reducción gradual de la dosis o hasta la normalización de la función adrenal y pituitaria, se deberían administrar glucocorticoides adicionales.

Efectos adversos

Los efectos adversos se asocian, en general, con la administración prolongada de estas drogas, en especial si se emplean dosis altas o no se sigue un régimen de días alternos. Los efectos suelen manifestarse como signos clínicos de hiperadrenocorticismo. Cuando se administran en animales jóvenes en crecimiento, los glucocorticoides pueden retardar su progreso. Muchos de los posibles efectos, adversos y no adversos se describen en la sección Farmacología.

En los perros, puede producirse, polidipsia, polifagia y poliuria con tratamientos de corto plazo, así como en el tratamiento de mantenimiento en esquemas de días alternos (en los días que se administra la droga). Los efectos adversos en perros pueden incluir pelaje opaco y seco, aumento de peso, jadeo, vómito, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, lipidemias, activación o empeoramiento de la diabetes mellitus, pérdida de masa muscular y cambios en el comportamiento (depresión, letargo, actitudes viciosas). Se puede necesitar la suspensión de la administración del medicamento; el cambio por otro glucocorticoide también puede aliviar el problema. Con la excepción de la polidipsia, la polifagia y la poliuria, los efectos adversos asociados con el tratamiento antiinflamatorio son relativamente poco frecuentes. Los efectos adversos vinculados con las dosis inmunosupresoras se presentan con mayor frecuencia y pueden ser más graves.

La mayoría de los gatos requieren dosis más elevadas que los perros para lograr un efecto clínico, pero tienden a desarrollar menos efectos adversos. En ocasiones, pueden notarse polidipsia, poliuria, polifagia con incremento del peso corporal, diarrea o depresión. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo en dosis altas puede causar efectos "cushingoideos".

La administración de dexametasona o triamcinolona puede desempeñar un papel en el desarrollo de la laminitis equina.

Seguridad en reproducción y lactancia

Es probable que los glucocorticoides sean necesarios para el desarrollo fetal normal. Pueden ser requeridos para la producción adecuada de surfactante y el desarrollo de mielina, retina, páncreas y mamas. Las dosis excesivas en la gestación temprana pueden conducir a efectos teratogénicos. En los caballos y los rumiantes, la administración de esteroides puede inducir el parto cuando se emplean en los estadios finales de la preñez. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Usar con cuidado en madres en lactancia. Los glucocorticoides no unidos a las proteínas plasmáticas ingresarán en la leche. Las dosis altas o la administración prolongada en las madres podrían inhibir el crecimiento de los recién nacidos, interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar efectos no deseados en las crías en lactancia. Sin embargo, en las personas, varios estudios han sugerido que las cantidades excretadas en la leche son despreciables cuando la dosis de metilprednisolona fue igual o inferior a 8 mg/día. Dosis más grandes durante cortos períodos pueden ser no peligrosas para los infantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se administran a corto plazo, es poco probable que los glucocorticoides causen efectos perjudiciales, incluso en dosis masivas. Se describió un caso canino que desarrolló efectos agudos sobre el SNC tras la ingesta accidental de glucocorticoides. Si se producen signos clínicos, se requerirá el tratamiento de sostén.

El empleo de glucocorticoides por tiempo prolongado puede conducir a efectos adversos serios. Consúltese la sección Efectos adversos para mayor información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metilprednisolona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Su uso concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia; en las personas, se registraron casos de insuficiencia cardíaca congestiva y agrandamiento cardíaco después del uso de metilprednisolona para el tratamiento de los efectos adversos de la anfotericina B.
- OPIÁCEOS Y/O ANESTÉSICOS LOCALES (por vía epidural). La combinación con glucocorticoides en las epidurales ha causado graves daños y muerte; no usar más volumen que una pequeña dosis de prueba intratecal de estos agentes con glucocorticoides.
- AGENTES ANTICOLINESTERASA (por ej., piridostigmina, neostigmona, etc.). En los pacientes con miastenia gravis, el uso concurrente de glucocorticoides y agentes anticolinesterasa puede conducir a una profunda debilidad muscular. Si es posible, suspender la administración de la medicación anticolinesterasa al menos 24 horas antes de la administración de un corticosteroide.
- ASPIRINA. Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles sanguíneos de salicilato.
- BARBITÚRICOS. Pueden aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir sus niveles en sangre.
- CICLOFOSFAMIDA. Los glucocorticoides pueden inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; se puede requerir un ajuste de la dosis.
- CICLOSPORINA. La administración conjunta de glucocorticoides y ciclosporina puede aumentar los niveles en sangre de cada una de estas drogas por inhibición mutua del metabolismo hepático de cada agente; no está clara la importancia clínica de esta interacción.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (por ej., espironolactona, triamtereno). La administración concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- EFEDRINA. Puede reducir los niveles sanguíneos de la metilprednisolona.
- ESTRÓGENOS. Los efectos de la metilprednisolona y posiblemente los de otors glucocorticoides pueden ser potenciados por la administración concomitante de estrógenos.
- INSULINA. Los requerimientos de insulina pueden aumentar en pacientes que están recibiendo glucocorticoides.
- KETOCONAZOLY OTROS ANTIFÚNGICOS AZOLES. Pueden disminuir el metabolismo de los glucocorticoides y aumentar los niveles sanguíneos de la metilprednisolona; el ketoconazol puede inducir insuficiencia adrenal cuando se suspende la administración de glucocorticoides al inhibir la síntesis de corticosteroides adrenales.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina). Pueden disminuir el metabolismo de los glucocorticoides y aumentar los niveles en sangre de la metilprednisolona.

- MITOTANO. Puede alterar el metabolismo de los esteroides; se pueden necesitar dosis de esteroides más altas que lo usual para el tratamiento de la insuficiencia adrenal inducida por el mitotano.
- AINE. La administración de drogas ulcerogénicas junto con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal.
- FENOBARBITAL. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles sanguíneos de metilprednisolona.
- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles sanguíneos de metilprednisolona.
- VACUNAS. Los pacientes que están recibiendo corticosteroides a dosis inmunosupresoras no deberían recibir vacunas con virus vivos atenuados, ya que puede aumentar la replicación del virus; puede ocurrir una menor respuesta inmune posterior a la aplicación de vacunas, toxoides o bacterinas en los pacientes que están recibiendo glucocorticoides.
- WARFARINA. La metilprednisolona puede afectar el INR. Controlar.

Consideraciones de laboratorio

- El acetato de metilprednisolona puede reducir el cortisol pos-ACTH en un 20-50%.
- Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles séricos de colesterol.
- Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles urinarios y séricos de glucosa.
- Los glucocorticoides pueden reducir el potasio sérico.
- Los glucocorticoides pueden suprimir la liberación de la hormona tiroestimulante (TSH) y reducir los valores de la T₃ y T₄. Se comunicó atrofia glandular tiroidea después de la administración a largo plazo de glucocorticoides. La captación del I¹³¹ por la tiroides puede estar disminuida por los glucocorticoides.
- Las intradermorreacciones pueden ser suprimidas por los glucocorticoides.
- Los glucocorticoides pueden inducir resultados falsos negativos en la prueba de nitroazul de tetrazolio para infecciones bacterianas sistémicas.
- Los glucocorticoides pueden causar neutrofilia dentro de las 4-8 horas posteriores a la administración y tal parámetro retorna a los valores basales dentro de las 24-48 horas posteriores a la suspensión de la administración.
- Los glucocorticoides pueden causar linfopenia en los perros, la que puede persistir durante semanas tras la suspensión de la administración de la droga.

Posologías

E CANINOS:

Como agente antiinflamatorio:

a) En un comienzo, 1-2 mg/kg/día dividido en 2 a 3 tomas diarias durante 5-10 días. Después de controlar las manifestaciones clínicas, consolidar la dosis (1-2 mg/kg/día) y administrarla a las 7-10 AM 1 vez por día durante 1 semana. Luego, reducir la dosis a 0,5-1 mg/kg/día durante 5-7 días. Convertir a un esquema en días alternos administrando 1-2 mg/kg (en horas matinales). Reducir la dosis a la mitad cada semana hasta alcanzar la dosis mínima efectiva (Kemppainen, 1986).

- b) Metilprednisolona: 1 mg/kg oral cada 8 horas; acetato de metilprednisolona: 1 mg/kg IM cada 14 días (Jenkins, 1985).
- c) Metilprednisolona (acetato de): 1,1 mg/kg SC o IM; los efectos (para indicaciones dermatológicas) duran, en general, 1-3 semanas (Scott, 1982).
- d) Para usos autorizados:

Oral:

Perros que pesan 2,5-7,5 kg: 2 mg.

Perros que pesan 7,5-20 kg: 2-4 mg.

Perros que pesan 20-40 kg: 4-8 mg.

Estas dosis diarias totales deben ser divididas y administradas cada 6-10 horas.

IM: 2-120 mg (promedio 20 mg); dependiendo de la raza (tamaño), la gravedad de la lesión y la respuesta. Puede repetirse a intervalos semanales o según la intensidad de la condición y la respuesta. (Prospecto del producto; *Depo-Medrol®* – Upjohn). El fabricante presenta instrucciones específicas para el uso intrasinovial de la droga. Para obtener mayor información se recomienda consultar el prospecto del producto.

Como inmunosupresor:

a) Terapia pulsátil para inducir remisión o el control de enfermedades cutáneas autoinmunes: succinato sódico de metil-prednisolona a 11 mg/kg en 250 ml de dextrosa al 5% en agua por infusión IV, en 1 hora, durante 3 días consecutivos. Se puede administrar cimetidina (4 mg/kg) oral cada 8 horas para reducir las complicaciones gastrointestinales. Después del día 3, iniciar el mantenimiento con prednisona, 1,1 mg/kg oral cada 24-48 horas. Se puede incorporar azatioprina durante la fase de mantenimiento (White, Stewart y Bernstein, 1987).

Para el tratamiento médico adyuvante del trauma medular espinal: (nota: hasta el presente [2007], el uso de los corticosteroides para el trauma espinal y supraespinal es muy controvertido):

- a) Metilprednisolona (succinato sódico de): en un comienzo, 30 mg/kg IV; 2 horas más tarde administrar 15 mg/kg IV. Luego, administrar 10 mg/kg IV o SC 4 veces por día durante 24-36 horas. Reducir la dosis en forma gradual durante los siguientes 7 días. La cimetidina puede ser de utilidad, a los efectos de prevenir la gastroenteritis hemorrágica asociada con los glucocorticoides en dosis altas (Schunk, 1988a).
- b) Dos esquemas posológicos:

30 mg/kg IV seguida 2 horas más tarde por la infusión IV a velocidad constante de 5,4 mg/kg/hora durante 24-48 horas. 30 mg/kg IV como dosis de ataque, seguida por 15 mg/kg IV a las 2 horas, y luego cada 6 horas durante 24-48 horas (Thomas, 2002).

Para el tratamiento adyuvante en diversas formas de shock (nota: hasta el presente [2007], el uso de corticosteroides para casos de shock es muy controvertido):

 a) Metilprednisolona (succinato sódico): 30-35 mg/kg IV (Kemppainen, 1986).

Para el empleo intralesional (sublesional):

 a) Volumen suficiente de 20 mg/ml de acetato de metilprednisolona para introducir debajo de la lesión (10-40 mg dosis total) (Scott, 1982).

FELINOS:

Como agente antiinflamatorio:

- a) Metilprednisolona (acetato de): 5,5 mg/kg SC o IM (en un gato de tamaño promedio = 20 mg); los efectos (para indicaciones dermatológicas) duran, en general, desde 1 semana hasta 6 meses (Scott, 1982).
- b) Para usos autorizados:

Oral:

Gatos que pesan 2,5-7,5 kg: 2 mg.

Gatos que pesan >7,5 kg: 2-4 mg.

Estas dosis diarias totales deben ser divididas y administradas cada 6-10 horas.

IM: hasta 20 mg (promedio 10 mg); dependiendo de la raza (tamaño), la gravedad de la enfermedad y la respuesta. Puede repetirse a intervalos semanales o según la intensidad de la condición y la respuesta. (Prospecto del producto; *Depo-Medrol*® – Upjohn).

Para el tratamiento adyuvante de la necrosis isquémica cerebral:

 a) Metilprednisolona (succionato sódico de): 30 mg/kg IV (Kornegay, 2003a).

Para úlcera eosinofílica:

a) Metilprednisolona (acetato de): 20 mg SC cada 2 semanas por 2-3 dosis. Si el cuadro es crónico, se puede requerir tratamiento de mantenimiento 20 mg SC según se necesite. También se puede considerar el agregado de acetato de megestrol (DeNovo, Potter y Woolfson, 1988).

Como tratamiento adyuvante alternativo para la gingivitis-faringitis plasmática felina:

a) Metilprednisolona (acetato de): 10-20 mg SC según se requiera. También se puede considerar el agregado de acetato de megestrol (DeNovo, Potter y Woolfson, 1988).

Como antiinflamatorio para el tratamiento adyuvante del asma felina:

- a) Metilprednisolona (acetato de): 2 mg/kg (intervalo de dosis y vía no especificada) (Papich, 1986).
- b) Metilprednisolona (acetato de): 1-2 mg/kg IM (intervalo de dosis no especificada) (Noone, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de la alergia a las pulgas:

 a) Metilprednisolona (acetato de): 5 mg/kg SC; en general mantiene el bienestar del animal durante 3-6 semanas. No emplear con mayor frecuencia que cada 2 meses (Kwochka, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de las dermatosis miliares felinas idiopáticas:

a) Metilprednisolona (acetato de): 5 mg/kg SC; si se nota una respuesta favorable, puede repetirse la misma dosis 2 veces a intervalos de 2-3 semanas. Con posterioridad, no emplear con mayor frecuencia que cada 2 meses (Kwochka, 1986).

Para el tratamiento adyuvante del edema pulmonar secundario a reacciones transfusionales:

a) 30mg/kg repetidos cada 6 horas (vía no especificada) (Auer y Bell, 1986).

Para uso intralesional (sublesional):

 a) Volumen suficiente de 20 mg/ml de acetato de metilprednisolona para introducir debajo de la lesión (10-40 mg totales), (Scott, 1982).

EQUINOS:

Como antiinflamatorio (efectos glucocorticoides):

- a) Metilprednisolona: 0,5 mg/kg oral; metilprednisolona (succinato sódico de): 0,5 mg/kg IV o IM (Robinson, 1987).
- b) Para empleos autorizados: 200 mg de acetato de metilprednisolona IM, repetida según necesidad (Prospecto del producto; *Depo-Medrol®* – Upjohn). El fabricante ofrece instrucciones específicas para el uso intrasinovial. Se recomienda consultar directamente el prospecto del producto para mayor información.
- c) Para empleo intraarticular: 100 mg de acetato de metilprednisolona (McClure, 2002).

Para el shock (nota: hasta el presente [2007] el uso de corticosteroides en shock es muy controvertido): succinato sódico de metilprednisolona:

a) 10-20 mg/kg IV (Robinson, 1987).

Controles

La supervisión del tratamiento con glucocorticoides depende del motivo de su indicación, la dosis, el agente utilizado (cantidad de actividad mineralocorticoide), el esquema de administración (terapia diaria vs. días alternos), la duración del tratamiento, la edad y el estado general del animal. La siguiente lista puede no ser apropiada o completa para todos los animales; hacer la valoración clínica si se advierten efectos adversos:

- Peso corporal, apetito, signos de edema.
- Electrólitos en suero y en orina.
- Proteínas plasmáticas totales, albuminemia.
- Glucemia.
- Crecimiento y desarrollo en animales jóvenes.
- Prueba de estimulación con ACTH, si es necesaria.

Información al cliente

- Los propietarios deben seguir con cuidado las instrucciones sobre la dosificación y no suspender la administración del medicamento en forma abrupta sin consultar previamente con el veterinario.
- El propietario debe conocer los potenciales efectos adversos que pueden presentarse con estas drogas y ser instruido para contactar al veterinario si estos efectos se vuelven pronunciados o son progresivos.

Química/Sinónimos

La metilprednisolona es un glucocorticoide sintético. Tanto el alcohol libre como el éster acetato se presentan como un polvo cristalino inodoro, blanco o casi blanco. Son casi insolubles en agua y poco solubles en alcohol.

El succinato sódico de metilprednisolona se presenta como un sólido amorfo higroscópico, inodoro, blanco a casi blanco; es muy soluble en agua y en alcohol.

La metilprednisolona también puede ser conocida como: 6al-fa-metilprednisolona, methylprednisolonum, NSC-19987, A-Methapred®, Alergolon®, Caberdelta M®, Cipridanol®, Cortisolona®, Depo-Medrol®, Esametone®, Firmacort®, Medrate®, Medrol®, Medrone®, Mega-Star®, Metilpren®, Metisona®, Methapred®, Metypred®, Metysolon®, Predni M®, Prednilen®, Reactenol®, Sieropresol®, Solomet®, Solu-Medrol®, Summicort® y Urbason®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos comerciales deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar la congelación del acetato inyectable. Después de reconstituir el succinato sódico inyectable, mantener a temperatura ambiente y emplear dentro de las 48 horas; utilizar sólo soluciones transparentes.

El succinato sódico de metilprednisolona inyectable es físicamente compatible con los siguientes líquidos y fármacos: aminoácidos 4,25%/dextrosa 25%, anfotericina B (cantidades limitadas), succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, clorhidrato de dopamina, heparina sódica, metoclopramida, bitartrato de norepinefrina, penicilina G potásica, yoduro de sodio/aminofilina y verapamilo.

Las siguientes drogas y líquidos fueron considerados físicamente incompatibles cuando se mezclan con succinato sódico de metilprednisolona, o compatibles dependiendo de la concentración, o bien la información es conflictiva: dextrosa al 5%/salina normal (media concentración), dextrosa al 5%/salina normal (80 mg/L considerado compatible), dextrosa al 5% en agua (hasta 5 g/L considerado compatible), solución lactada de Ringer (hasta 80 mg/L considerado compatible), salina normal (información controvertida; algunos comunican hasta 60 g/L compatible), gluconato de calcio, cefalotina sódica (hasta 500 mg/L en dextrosa al 5% en agua o solución salina normal compatible), glicopirrolato, insulina, bitartrato de metaraminol, nafcilina sódica, penicilina G sódica y clorhidrato de tetraciclina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias especializadas y farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA SU USO VETERINARIO:

Metilprednisolona (tabletas): 4 mg *Medrol*® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos y felinos.

Metilprednisolona, acetato de (inyectable): 20 mg/ml, en frascos con 10 ml y 20 ml y 40 mg/ml en frascos con 5 ml; *Depo-Medrol*® (Pfizer); genérico; (Rx). Aprobado para uso IM e intrasinovial en caninos y equinos y para inyección IM en felinos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

Se estableció una tolerancia de 10 ppb para la metilprednisolona en leche.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metilprednisolona (tabletas): 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg y 32 mg; *Medrol*® (Upjohn); genérico; (Rx).

Metilprednisolona, acetato de (inyectable): 20, 40 y 80 mg/ml en frascos con 1 ml, 5 ml y 10 ml; *Depo-Medrol*® (Upjohn); genérico; (Rx).

Metilprednisolona, succinato sódico de (polvo para inyección): 40 mg/frasco en 1 y 3 ml, y *Univials* y *Act-O-Vials* de 1 ml; 125 mg/frasco en 2 y 5 ml, y *Univials* y *Act-O-Vials* de 2 ml; 125 mg/frasco en frascos con 2 ml y 5 ml y *Univials* y *Act-O-Vials* de 2 ml; 500 mg/frasco en frascos con 1 ml, 4 ml, 8 ml (con diluyentes o sin ellos) y 20 ml; 1 g/frasco en 1 ml, 8 ml y 50 ml; 1 g (con diluyente o sin él), *Act-O-Vials* de 8 ml; 2 g/frasco con diluyente; *So-lu-Medrol*® (Pfizer); *A-Methapred*® (Hospira); genérico; (Rx).

METILTESTOSTERONA

Android®, Methitest®

ANDROGÉNICO/ANABÓLICO

Consideraciones al recetar

- Androgénico y anabólico que puede ser útil para suprimir el estro, tratar la alopecia con respuesta a la testosterona y la seudopreñez en perras.
- ▶ El uso en gatos es controvertido, ya que la hepatotoxicidad puede tener mayor prevalencia.
- Contraindicado en caso de preñez o disfunción hepática.
- El efecto adverso más importante es la hepatotoxicidad.

Usos/Indicaciones

En las perras, la metiltestosterona puede ser útil para la supresión del estro, el tratamiento de tumores mamarios dependientes de estrógeno, la seudopreñez y ciertas alopecias dependientes de hormonas. En los perros, puede ser útil para el tratamiento de la deficiencia de libido y ciertas alopecias hormonales. En los felinos, la metiltestosterona puede ser útil en ciertas alopecias dependientes de hormonas y para el aumento de la libido en los machos. Debido a la posibilidad de abuso por parte de las personas y a la posible toxicidad (en especial hepática) en los animales, el uso de la metiltestosterona es algo controvertido en medicina veterinaria, en particular en los Greyhound de carrera y los gatos.

Farmacología/Acciones

La metiltestosterona es un andrógeno con efectos anabólicos. Tiene un grupo metilo en la posición 17 del núcleo esteroide de la testosterona, lo que da lugar a una mejor absorción por vía oral y a un metabolismo hepático más lento que la testosterona. Los andrógenos son requeridos tanto para el desarrollo como para el mantenimiento de las características y las funciones sexuales masculinas. Los efectos anabólicos de la metiltestosterona incluyen la estimulación de la eritropoyesis, el favorecimiento del balance de nitrógeno y del anabolismo proteico (en presencia de suficiente cantidad de proteínas y calorías) y la retención de potasio, sodio y fósforo.

Farmacocinética

La metiltestosterona es absorbida a través del tracto gastrointestinal y la mucosa oral. Sufre un menor metabolismo de primer paso que la testosterona administrada por vía oral. En los perros, la metiltestosterona es metabolizada en el hígado. Los principales metabolitos encontrados en la orina son formas glucuronidadas (tanto en forma conjugada como libre) de la metiltestosterona. A diferencia de lo que sucede en las personas, las formas sulfatadas no son un componente metabólico importante.

En las personas, el nivel máximo se presenta a las 2 horas de la administración oral y la vida media de eliminación es, aproximadamente, 3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La metiltestosterona está contraindicada en los pacientes con disfunción hepática y durante la preñez (véase Seguridad en reproducción). Debe ser usado con extrema cautela en los animales con insuficiencia cardíaca. El uso prolongado en animales jóvenes puede causar un cierre epifisario prematuro.

Efectos adversos

Los efectos adversos en los animales incluyen: hepatotoxicidad, virilización de las hembras (hipertrofia del clítoris), descargas vaginales, hiperplasia prostática y aumento de la agresión en los machos. La administración prolongada de una dosis de 2-6 mg/kg/día durante 27 semanas causó en perros hepatotoxicidad, caracterizada por el agrandamiento de los hepatocitos periportales y hemosiderina en los macrófagos. Los gatos pueden ser más propensos al daño hepático que los perros.

Seguridad en reproducción y lactancia

Puede ocurrir supresión de la espermatogénesis en los machos con altas dosis de metiltestosterona secundaria a un mecanismo de retroalimentación negativa. Puede suprimir el estro en las hembras (véase Usos). Una vez suspendida la administración de la droga, la función reproductiva normal suele retornar tanto en los machos como en las hembras.

La metiltestosterona está contraindicada durante la preñez. La masculinización genital de los fetos hembras relacionada con la dosis ha sido bien descrita. En las personas, la FDA clasificó a esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para su empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La información acerca de la toxicidad aguda de la metiltestosterona es limitada. Los efectos observados con mayor frecuencia por una sola sobredosis son náuseas y edema. Evaluar la función hepática si existieron grandes sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metiltestosterona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CICLOSPORINA. La metiltestosterona puede aumentar los niveles séricos de ciclosporina.
- INSULINA Y ANTIDIABÉTICOS ORALES. La metiltestosterona puede disminuir los niveles séricos de glucosa
- WARFARINA. La metiltestosterona puede aumentar los efectos anticoagulantes.

Consideraciones de laboratorio

■ La metiltestosterona u otros andrógenos pueden disminuir la concentración de la globulina ligadora de tiroxina. Esto puede causar una disminución de los niveles séricos de T₄ total y un aumento de la resina de captación de T₃ y T₄. Desde un punto de vista clínico, esto no es importante, ya que la concentración de hormona tiroidea libre no se ve afectada.

Posologías

CANINOSY FELINOS:

- a) Perros: para la alopecia de los pabellones auriculares en caninos machos: 1 mg/kg oral día por medio hasta un máximo de 30 mg ha tenido cierto éxito (Brignac y Bevier, 1997)
- b) Perros: para el tratamiento de la dermatosis con respuesta a la testosterona: 1 mg/kg oral día por medio, hasta un máximo de 30 mg. Una vez que el perro responde, administrarla cada 4-7 días (Nelson y Elliot, 2003a)
- c) Perros: para suprimir el estro en los Greyhounds: 5 mg totales, 1 vez por semana o dividido en 2 tomas a la semana (Eilts, 2005).

- d) Perros: para la supresión del estro: 25-50 mg totales 2 veces por semana, oral (Romagnoli, 2003b).
- e) Perros/Gatos: para la actividad antiestrogénica, desarrollo de las características sexuales masculinas (anatómicas y conductuales), retroalimentación negativa sobre la libreación de gonadotropinas desde la pituitaria y efectos anabólicos: 0,5 mg/kg oral 1 vez por día; puede ser necesario ajustar la dosis, pero sin exceder 1 mg/kg (Información en el prospecto del producto *Orandrone*® Intervet UK. **Nota:** este producto ya no se comercializa en el Reino Unido).

Controles

■ Función hepática (enzimas hepáticas, ictericia, anorexia/pérdida de peso/vómitos).

Información al cliente

- Los posibles efectos adversos incluyen: toxicidad hepática, masculinización o descarga vaginal en las hembras, problemas prostáticos y agresión en los machos.
- Contactar con el veterinario si se presentan algunos de los siguientes signos: cambios en la conducta, anorexia/pérdida de peso/vómitos o signos de ictericia.

Química/Sinónimos

La metiltestosterona se presenta como cristales o polvo cristalino blanco o blanco-crema. Es ligeramente higroscópico, casi insoluble en agua, totalmente soluble en alcohol y muy poco soluble en aceite vegetal.

La metiltestosterona también puede ser conocida como: NSC-9701 o por su nombre químico 17beta-hidroxi-17alfa-metila-drost-4-ene-3-one, *Android*®, *Methitest*®, *Testred*® y *Virilon*®. Un nombre comercial del producto comercializado anteriormente en el Reino Unido es *Orandrone*® (Intervet).

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante especifique otra cosa, la metiltestosterona en tabletas o cápsulas debe ser almacenada por debajo de 40 °C (preferible entre 15 y 30 °C) en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metiltestosterona (tabletas): 10 mg y 25 mg; Methitest® (Global); genéricos; (Rx; C-III).

Metiltestosterona (tabletas): 10 mg; Android® (Valeant), genérico; (Rx; C-III).

Metiltestosterona (cápsulas): 10 mg; Testred® (Valeant), Virilon® (Star);(Rx; C-III).

METIMAZOL

Tapazole®

Consideraciones al recetar

- Empleado para el tratamiento médico del hipertiroidismo felino.
- ▶ Los geles transdérmicos con metimazol pueden tener eficacia en los gatos (o propietarios) que no toleran las dosis orales.
- De Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga.
- Cautela: anormalidades hematológicas concurrentes o previas, enfermedad hepática o procesos autoinmunes.
- ▶ Efectos adversos: la mayoría se presentan dentro de los primeros 3 meses de tratamiento: vómito, anorexia y depresión, como los más frecuentes. La eosinofilia, la leucopenia y la linfocitosis suelen ser transitorias. Poco frecuentes, pero importantes: excoriaciones autoinducidas, sangrado, hepatopatía, trombocitopenia, agranulocitosis, prueba de antiglobulina directa positiva y miastenia gravis adquirida.
- Los gatitos deben recibir un sustituto lácteo si la madre está recibiendo la droga.
- ▶ Sabor muy amargo.

Usos/Indicaciones

La mayoría de los clínicos consideran al metimazol como el agente de elección cuando se emplean fármacos para tratar el hipertiroidismo felino. El propiltiouracilo posee una incidencia significativamente más alta de reacciones adversas cuando se compara con el metimazol y rara vez es usado hoy en día.

El metimazol transdérmico (en gel PLO; 2,5 mg cada 12 horas) se ha utilizado con cierto éxito terapéutico en gatos que no toleran las dosis orales. Para detectar la eficacia se pueden necesitar 4 semanas o más. Se están llevando a cabo estudios al respecto.

El metimazol parece ser de utilidad para la prevención de la nefrotoxicidad inducida por el cisplatino en los perros.

Farmacología/Acciones

El metimazol interfiere con la incorporación del yodo dentro de los residuos tirosil de la tiroglobulina, con lo cual inhibe la síntesis de hormonas tiroideas. Asimismo, impide que los residuos tirosil yodinados se acoplen para formar yodotironina. El metimazol no tiene efectos sobre la liberación o la actividad de las hormonas tiroideas ya formadas o circulantes.

Farmacocinética

Se dispone de la información sobre la farmacocinética del metimazol en los gatos (Trepanier, Peterson y Aucoin, 1989). Estos investigadores comunicaron que en los gatos normales, la biodisponibilidad de la droga es muy variable (45-98%), al igual que el volumen de distribución (0,12-0,84 L/kg). Después de la dosis oral, la vida media de eliminación en plasma varía de 2,3 a 10,2 horas. Por lo regular, existe una demora de 1-3 semanas entre el inicio de la administración de la droga y la reducción sustancial de la T₄ sérica. En los perros, el metimazol tiene una vida media sérica de 8-9 horas. El metimazol parecería concentrarse en el tejido tiroideo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El metimazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Se la debe prescribir con mucha cautela en pacientes con antecedentes o con concurrencia de anormalidades hematológicas, enfermedad hepática o procesos autoinmunes.

Efectos adversos

La mayor parte de los efectos adversos asociados con el uso del metimazol en gatos se presentan dentro de los primeros 3 meses de tratamiento, y los observados con mayor frecuencia, son vómitos, anorexia y depresión. Los efectos digestivos ocurren en el 10% de los gatos, aproximadamente, y pueden relacionarse con el sabor amargo de la droga o con la irritación gástrica directa; por lo general, estos efectos son transitorios. Se puede observar eosinofilia, leucopenia y linfocitosis en aproximadamente el 15% de los gatos tratados dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. Estas anormalidades hematológicas también suelen ser transitorias y, en la mayoría de los casos, no requieren la suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos más importantes, pero poco frecuentes, comprenden: excoriaciones faciales autoinducidas (2,3%), sangrado (2,3%), hepatopatía (1,5%), trombocitopenia (2,7%), agranulocitosis (1,5%) y prueba de antiglobulina directa positiva (1,9%). Estas anormalidades requieren, por lo general, la suspensión de la administración de la droga y el tratamiento adyuvante. Hasta el 50% de los gatos medicados con metimazol por tiempo prolongado (>6 meses) desarrollarán anticuerpos antinucleares, lo cual demanda la reducción de la dosis. En contadas ocasiones, los gatos experimentan miastenia gravis adquirida que justifica suspender la administración del medicamento o la administración concurrente de glucocorticoides.

Seguridad en reproducción y lactancia

El metimazol atraviesa la placenta en grandes cantidades y puede inducir hipotiroidismo en los gatitos nacidos de madres que reciben la droga. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase D para su empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los potenciales beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

En la leche humana se detectan niveles más altos que los medidos en plasma. Se recomienda que los gatitos reciban sustituto lácteo después de consumir el calostro si la madre está medicada con metimazol.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La toxicidad aguda que puede notarse con la sobredosis incluye las alteraciones referidas en Efectos adversos. La agranulocitosis, la hepatopatía y la trombocitopenias son, tal vez, los efectos más serios que pueden ser identificados. El tratamiento consiste en aplicar los protocolos convencionales después de la ingestión (evacuar el estómago si no está contraindicado, administrar carbón, etc.) y hacer el tratamiento sintomático y de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metimazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BUPROPIÓN. Posibilidad de aumento de riesgo de hepatotoxicidad; es necesario aumentar los controles.
- DIGOXINA. El metimazol puede disminuir la eficacia de la digoxina.
- WARFARINA. Puede disminuir la eficacia anticoagulante si se agrega metimazol.

Posologías

CANINOS:

a) Como método bajo investigación para reducir la nefrotoxicidad asociada con el cisplatino: 40 mg/kg IV durante 1 minuto, previo al cisplatino (Kitchell y Dhaliwal, 2000). Nota: hasta el momento de escribir esta monografía, no hay un producto parenteral comercial disponible en los Estados Unidos.

FELINOS:

Para el hipertiroidismo:

- a) Para los gatos con azotemia o para los clientes que rechazan el tratamiento con yodo radioactivo: 1,25-5 mg por gato, 2 veces por día (comenzar con la dosis más baja) (Trepanier, 2007)
- b) En un comienzo, 2,5 mg totales/día, oral, durante 2 semanas. Si el propietario no advierte reacciones adversas, el examen físico no revela nuevos problemas, el hemograma completo y el recuento plaquetario están dentro de los rangos de referencia, y la concentración sérica de T₄ es mayor de 26 nmol/L una vez transcurridas 2 semanas de tratamiento, la dosis es aumentada a 2,5 mg cada 12 horas, oral y los mismos parámetros serán controlados en otras 2 semanas. Entonces, la dosis debe ser aumentada cada 2 semanas en 2,5 mg/día hasta que la tiroxinemia esté entre 13-26 nmol/L o desarrollen efectos adversos. La concentración sérica de T₄ disminuye hacia el rango de referencia en 1-2 semanas, una vez que el gato está recibiendo una dosis efectiva (Nelson, 2003b).
- c) Si no hay signos de insuficiencia/falla renal, comenzar con 5 mg totales cada 12 horas, oral, en casos con grave aumento de T₄. Si hay insuficiencia renal (o existen dudas), iniciar con 2,5 mg cada 12 horas. Si hay falla renal y azotemia franca, comenzar con 1,25 mg cada 12 horas. Controlar en 1-2 semanas (T₄, hemograma completo con recuento plaquetario, parámetros renales, análisis de orina). Vigilar en espera de otros signos de efectos adversos. Sobre la base de las manifestaciones clínicas y de los análisis de sangre, la dosis puede ser incrementada en forma paulatina. Controlar cada 2-3 semanas durante los primeros 3 meses y luego cada 3-6 meses (Ward, 2003).
- d) 5 mg 2 a 3 veces por día. El objetivo es mantener la T4 en el rango bajo a bajo normal. Medir la T₄ sérica, el hemograma completo con recuento plaquetario y el perfil químico a intervalos de 2-3 semanas. Después de los primeros 3 meses se puede volver a controlar con menor regularidad (Taboada, 2000).
- e) Metimazol (50 mg/ml; 5 mg/0,1 ml) en PLO ("Pluronic Lecithin Organogel") para la administración transdérmica: 2,5 mg en la cara interna del pabellón auricular cada 12 horas. Las personas que aplican el producto deben usar guantes o dediles. La eficacia es un poco más baja que con la vía oral (67% vs 82% de eutiroideos en 4 semanas). Hay una menor incidencia de efectos gastrointestinales con la administración transdérmica (4% vs. 24%). No hay diferencia en la excoriación facial, neutropenia, hepatotoxicidad o trombocitopenia. Los efectos no deseados para la vía transdérmica incluyen: eritema en el sitio de aplicación, mayor costo y estabilidad del compuesto (se garantiza una estabilidad de 2 semanas) (Trepanier, 2006).

Controles

Durante los primeros 3 meses de tratamiento (valores basales y cada 2-3 semanas):

- Hemograma completo con recuento plaquetario.
- T₄ sérica.

 Si los signos lo requieren, realizar pruebas de función hepática, anticuerpos antinucleares.

Una vez estabilizado (al menos 3 meses de tratamiento):

- T₄ a intervalos de 3-6 meses.
- Otros estudios diagnósticos de acuerdo con los efectos adversos.

Información al cliente

El propietario debe saber que esta droga reducirá el exceso de hormonas tiroideas, pero no cura la enfermedad, y el cumplimiento con el protocolo terapéutico es necesario para un buen resultado.

Química/Sinónimos

El metimazol, una droga antitiroidea tioimidazólica, se presenta como un polvo cristalino blanco a *beige*, con olor tenue característico y punto de fusión de 144-147 °C. Es completamente soluble (1 g en 5 ml) en agua o alcohol.

El metimazol también puede ser conocido como: tiamazol, mercazolylum, metilmercaptoimidazol, thiamazolum, Antitiroide®, Danantizol®, Favistan®, Mercaptizol®, Metibasol®, Strumazol®, Tapazol®, Thacapzol®, Thycapzol®, Thyrozol®, Tirodril® y Unimazole®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas en recipientes bien cerrados y fotorresistentes, mantenidos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metimazol (tabletas ranuradas): 5 mg y 10 mg; Tapazole® (Monarch); genérico; (Par Pharm); (Rx).

METIONINA DL-METIONINA RACEMETIONINA

Ammonil®

ACIDIFICANTE URINARIO; NUTRACÉUTICO

Consideraciones al recetar

- Empleada principalmente como acidificante urinario; eficacia cuestionable para reducir la formación de cálculos.
- ▶ Contraindicaciones: insuficiencia renal, enfermedad pancreática, insuficiencia hepática, acidosis o cálculos de urato preexistentes. No recomendada en gatitos.
- Efectos adversos: malestar gastrointestinal (el alimento puede mejorar el cuadro), anemia hemolítica por cuerpos de Heinz (felinos).
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

En pequeños animales, la metionina se ha empleado principalmente por sus efectos acidificantes de la orina en el tratamiento y la prevención de ciertos tipos de cálculos (por ej., estruvita) y para reducir el olor urinario amoniacal. En los animales de consumo, se lo ha utilizado como suplemento nutricional en porcinos y pollos y en el tratamiento de la cetosis bovina. También se la postuló en el tratamiento de la laminitis de caballos y vacas (según se afirma, proporciona un sustrato disulfuro para mantener la unión casco-hueso), pero no hay estudios definitivos que demuestren su eficacia para esta indicación.

La droga se emplea en las personas para reducir el amoníaco (pH) y el olor de la orina.

Farmacología/Acciones

La metionina posee varios efectos farmacológicos. Es un aminoácido (forma l) esencial y nutriente, lipotrópico (previene o corrige el hígado graso en la deficiencia de colina) y acidificante urinario. Dos moléculas de metionina pueden ser convertidas en una de cisteína. La metionina suministra grupos sulfhidrilo y metilo al hígado para los procesos metabólicos. La colina se forma cuando la metionina suministra un grupo metilo a la etanolamina. Después que la metionina se metaboliza, el sulfato se excreta en la orina como ácido sulfúrico, con lo cual la acidifica.

Farmacocinética

No hay información disponible sobre la farmacocinética de este agente en las especies veterinarias o en los seres humanos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La metionina (en dosis terapéuticas) está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad pancreática. Si se emplea en pacientes con insuficiencia hepática franca, la metionina puede incrementar la producción de compuestos tipo mercaptano e intensificar los síntomas de demencia o coma. La metionina no debe ser administrada en animales con acidosis o cálculos de urato preexistentes. No se recomienda la administración en gatitos.

Efectos adversos

En las dosis usuales, puede haber malestar gastrointestinal; administra el producto junto con alimento, para amortiguar este efecto y acrecentar la eficacia. La metionina puede ocasionar anemia hemolítica por cuerpos de Heinz en gatos.

Véase Sobredosificación por otros posibles efectos adversos.

El empleo sin supervisión junto con una dieta acidificante (por ej., s/d o c/d) puede causar signos de sobredosis.

Seguridad en reproducción y lactancia

No hay información específica. Podría ocasionar acidosis fetal.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La metionina puede ser tóxica para los gatitos que ingieren alimentos felinos a los que se les ha agregado metionina. Cuando la metionina fue administrada en dosis de 2 g oral por día en gatos maduros, se observó anorexia, metahemoglobinemia, formación de cuerpos de Heinz (con la anemia hemolítica resultante), ataxia y cianosis. En cualquier especie, se puede producir acidosis metabólica, en particular, si se combina con una dieta acidificante. No se encontró información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de metionina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metionina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ AMINOGLUCÓSIDOS (gentamicina, amikacina, etc.). Los aminoglucósidos son más efectivos en un medio alcalino; la acidificación urinaria puede disminuir la efectividad de estas drogas para el tratamiento de las infecciones bacterianas del tracto urinario.

- ERITROMICINA. Es más efectiva en un medio alcalino; la acidificación de la orina puede disminuir la efectividad de la droga en el tratamiento de las infecciones bacterianas del tracto urinario.
- QUINIDINA. La acidificación de la orina puede aumentar la excreción renal de la quinidina.

Posologías

CANINOS:

Para la acidificación urinaria:

 a) En el tratamiento para disolución de la estruvita, si la dieta y los agentes antimicrobianos no producen una orina ácida: 0,2-1 g oral cada 8 horas (Lage, Polzin y Zenoble, 1988; Kirk, 1986).

FELINOS:

Para la acidificación urinaria:

- a) 1000-1500 mg/día administrados en el alimento 1 vez por día (si la dieta y los agentes antimicrobianos no reducen el pH) (Lewis, Morris y Hand, 1987).
- b) 0,2-1 g oral 1 vez por día (Lage, Polzin y Zenoble, 1988).

BOVINOS:

a) 20-30 g oral (Jenkins, 1988).

EQUINOS:

- a) 22 mg/kg oral 1 vez por día durante 1 semana; luego, 11 mg/kg oral 1 vez por día durante 1 semana; luego, 5,5 mg/kg oral 1 vez por día durante 1 semana (Robinson, 1987).
- b) 12,5 g IV en 1 L de solución salina/dextrosa (puede ser de beneficio en el daño hepático inducido por Senecio) (Rossoff, 1974).

Controles

- pH urinario (como meta del tratamiento se recomendó un pH de orina igual o menor de 6,5).
- pH sanguíneo si existen síntomas de toxicidad.
- Hemograma completo en gatos que exhiben síntomas de toxicidad.

Información al cliente

Administrar con comida o mezclada con la ración, a menos que el veterinario indique otra cosa.

Química/Sinónimos

La metionina, un aminoácido azufrado, se presenta como un polvo cristalino blanco con olor característico; 1 g es soluble en casi 30 ml de agua y es muy poco soluble en alcohol; 74,6 mg equivalen a 1 mEq de metionina.

La metionina también puede ser conocida como: dl-metionina, racemetionina, M, s-metionina, l-metionina, metioninum, Acimethin®, Acimol®, Ammonil®, DL-Methionine Tablets®, M-Caps®, Methigel®, Methio-Form®, Methiotrans®, Methnine®, Neutrodor®, Pedameth®, Uracid® y Uromethin®.

Almacenamiento/Estabilidad

La metionina debe ser conservada a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

La metionina está aprobada para su empleo en caninos, felinos y equinos en sus correspondientes formulaciones. Los productos autorizados como nutracéuticos pueden ser aprobados para uso en otras especies. Dependiendo del producto, la metionina puede ser accesible sin prescripción. La metionina es un ingrediente de muchos productos nutritivos.

Metionina (tabletas): 200 mg y 500 mg; *Ammonil*® Tablets (Virbac), *DL-Methionine Tablets*® (V.E.T.); (Rx). Aprobado para su empleo en gatos y perros.

Metionina (tabletas masticables): 500 mg; *Methio-Form*® (Vet-A-Mix); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos y felinos.

Metionina (polvo; la concentración varía con el producto); los nombres/productos comerciales incluyen: *d-l-metionina Powder* (Butler, First Priority). Aprobado para su empleo en caninos y felinos.

Metionina (gel): 400 mg (8%) en tubos con 120,5 g; *Methigel*® (Vetoquinol), (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en gatos y perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metionina (cápsulas): 200 mg y 500 mg; *M-Caps*® (Pal-Pak); *Uracid*® (Wesley); genérico; (Tyson & Assoc); (Rx).

Metionina (tabletas): 500 mg; genéricos; (Rx).

Disponible como ungüento tópico, crema, loción, almohadillas y polvo.

METOCARBAMOL

Robaxin®

RELAJANTE MUSCULAR

Consideraciones al recetar

- Miorrelajante de acción central, oral e inyectable.
- Contraindicaciones: animales de consumo, enfermedad renal (sólo inyectable), hipersensibilidad a la droga.
- Efectos adversos: sedación, salivación, vómitos, letargo, debilidad y ataxia.
- Administrar por vía IV lenta (no superar los 2 ml/minuto); evitar la extravasación. No administrar por vía SC.

Usos/Indicaciones

En perros y gatos, el metocarbamol se indica (aprobado por la FDA) "como tratamiento adyuvante de las condiciones inflamatorias y traumáticas agudas del músculo esquelético y para reducir los espasmos musculares". En caballos, el empleo IV está indicado (aprobado por la FDA) "como tratamiento adyuvante de las condiciones inflamatorias y traumáticas agudas del músculo esquelético para reducir los espasmos musculares y la relajación del músculo estriado" (Prospecto del producto; *Robaxin®V* – Robins).

Farmacología/Acciones

Se desconoce el mecanismo exacto del metocarbamol por el que induce la relajación del músculo esquelético. Se piensa que opera por un mecanismo central, tal vez mediante efectos depresores generales. No tiene efectos relajantes directos sobre el músculo estriado, fibras nerviosas o placa motora terminal. Tampoco relaja directamente los músculos esqueléticos contraídos. La droga posee un efecto sedante secundario.

Farmacocinética

La información disponible en las especies veterinarias es limitada. En las personas, el metocarbamol tiene un comienzo de acción de 30 minutos después de la administración oral. Los niveles máximos se presentan aproximadamente a las 2 horas de la administración. La vida media sérica es 1-2 horas. La droga es metabolizada y los metabolitos inactivos son excretados en la orina y la materia fecal (cantidades reducidas).

En los caballos, la depuración plasmática parece ser dependiente de la dosis luego de la administración IV (Muir, Sams y Ashcraft, 1984); las menores depuraciones se midieron después de administrar las dosis más altas. La vida media sérica del metocarbamol en el caballo es de aproximadamente 60-70 minutos. La guaifenesina es un metabolito menor del metocarbamol, pero debido a sus concentraciones muy reducidas, es probable que no tenga impacto clínico en el caballo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Dado que el producto inyectable contiene polietilenglicol 300, el fabricante destaca a la patología renal (conocida o sospechada) como una contraindicación para el tratamiento inyectable. El polietilenglicol 300 incrementó la acidosis y la retención de urea en las personas con deterioro de la función renal.

No debe ser administrado en pacientes hipersensibles a este agente o en animales destinados a consumo.

No administrar por vía SC y evitar la extravasación. No exceder los 2 ml por minuto cuando se inyecta por vía IV en caninos o felinos.

Efectos adversos

Los efectos colaterales pueden incluir sedación, salivación, vómitos, letargo, debilidad y ataxia en perros y gatos. La sedación y la ataxia son posibles en caballos. Debido a sus efectos depresores del SNC, el metocarbamol puede deteriorar las capacidades en los animales de trabajo.

Seguridad en reproducción y lactancia

El metocarbamol debe ser empleado con prudencia durante la gestación, porque no se efectuaron estudios para determinar la seguridad. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a este fármaco como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estos medicamentos deben ser empleados con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a los riesgos.)

No se sabe si es excretado en la leche. Tener prudencia, pero la Academia Americana de Pediatría lo clasifica como compatible con la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis se caracteriza, en general, por efectos depresores en el SNC (pérdida del reflejo de enderezamiento, postración). Las dosis excesivas en perros y gatos pueden expresarse con vómitos, salivación, debilidad y ataxia. Si la sobredosis se produce luego de la administración oral, se indica el vaciamiento intestinal si la ingesta fue reciente. No inducir emesis si no se asegura el estado de vigilia permanente del animal. Otros síntomas deben ser controlados si son pronunciados y se implementa un tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metocarbamol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Puede ocurrir una depresión aditiva cuando se lo usa junto con otros depresores del SNC.
- PIRIDOSTIGMINA. Una persona con miastenia gravis y que estaba tomando piridostigmina desarrolló una grave debilidad después de recibir metocarbamol.

Posologías

CANINOS:

- a) Inyectable: para alivio de condiciones moderadas: 44 mg/kg IV. Para el control de los efectos notorios producidos por la estricnina y el tétanos: 55-220 mg/kg IV, no superar los 330 mg/kg/día. Administrar la mitad de la dosis estimada con rapidez; luego aguardar hasta que el animal comience a relaiarse y continuar la administración hasta efecto.
 - Tabletas: en un inicio, 132 mg/kg/día oral dividido en 2-3 tomas diarias; luego, 61-132 mg/kg dividido en 2-3 tomas diarias. Si no hay respuesta en 5 días, suspender (Prospecto del producto; *Robaxin*®-V Fort Dodge).
- b) Para la relajación muscular en la discopatía intervertebral: 15-20 mg/kg oral 3 veces por día.
 - Para la relajación muscular en ciertas intoxicaciones (por ej., estricnina, metaldehído, tétanos): 150 mg/kg IV (Morgan, 1988).
- c) Para intoxicación con estricnina/brucina: la primera dosis promedio es 149 mg/kg IV; repetir la mitad de la dosis, según sea necesario (Bailey, 1986a).
- d) Para ayudar a controlar los temblores intensos asociados con micotoxinas tremorgénicas: 55-220 mg/kg IV hasta efecto, sin superar un goteo de 2 ml/minuto (Schell, 2000).
- e) Para ayudar a controlar los temblores asociados con la intoxicación con Guarna (*Pailinia* spp; cafeína) 50-220 mg/kg IV, administrados lentamente y hasta efecto; no exceder 330 mg/kg/día (Atkins, 2006b).

■ FELINOS:

a) Inyectable: para el alivio de condiciones moderadas: 44 mg/kg IV. Para el control de los efectos notorios causados por la estricnina y el tétanos: 55-220 mg/kg IV; no superar los 330 mg/kg/día. Administrar la mitad de la dosis estimada con rapidez; luego, aguardar hasta que el animal comience a relajarse y continuar la administración hasta efecto.

Tabletas: en un comienzo, 132 mg/kg/día oral dividido en 2-3 tomas diarias; luego, 61-132 mg/kg dividido en 2-3 tomas diarias. Si no hay respuesta en 5 días, suspender (Prospecto del producto; *Robaxin*®-V – Fort Dodge).

BOVINOS:

 a) Para el tratamiento de la hiperactividad nerviosa central: 110 mg/kg IV (Bailey, 1986b).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

- a) Para las condiciones moderadas: 4,4-22 mg/kg IV hasta efecto; para condiciones graves: 22-55 mg/kg IV (Prospecto del producto; *Robaxin®-V* – Fort Dodge).
- b) 15-25 mg/kg mediante infusión IV lenta (Robinson, 1987).
- c) Por vía oral: utilizar 2-3 veces la dosis IV recomendada (Cunningham, Fisher y col., 1992).
- d) Para la rabdomiólisis aguda: 15-25 mg/kg infusión IV lenta. Puede repetirse hasta 4 veces por día si es necesario para reducir los calambres musculares (Hanson, 1999).

Controles

■ Nivel de relajación muscular/sedación.

Información al cliente

 El color de la orina puede oscurecerse, pero ello no es motivo de preocupación.

Química/Sinónimos

El metocarbamol, un miorrelajante de acción central relacionado estructuralmente con la guaifenesina, se presenta como un polvo blanco fino con olor característico. En agua tiene una solubilidad de 25 mg/ml. El pH de la inyección comercial es de aproximadamente 4-5.

El metocarbamol también puede ser conocido como: carbamato de guaifenesina, *Labycarbol®*, *Laxan®*, *Lumirelax®*, *Miowas®*, *Musxan®*, *Myocin®*, *Myomethol®*, *Ortoton®*, *Remisol®*, *Rexivin®*, *Robinax®* y *Traumacut®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben ser almacenadas en recipientes herméticos, mantenidos a temperatura ambiente; la inyección se debe almacenar a temperatura ambiente, sin congelar. Las soluciones preparadas para infusión IV no deben ser refrigeradas porque se puede formar un precipitado. Puesto que puede formarse turbidez o un precipitado, todas las soluciones IV diluidas deben ser inspeccionadas antes de la administración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Metocarbamol (tabletas): 500 mg; Robaxin® V (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos y felinos.

Metocarbamol (inyectable): 100 mg/ml en frascos con 20 ml y 100 ml; *Robaxin*®V (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su empleo en caninos, felinos y equinos (no destinados al consumo).

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metocarbamol (tabletas): 500 mg y 750 mg; Robaxin®; Robaxin-750® (Schwarz Pharma); genérico; (Rx).

Metocarbamol (inyectable): 100 mg/ml en frascos con 10 ml; Robaxin (Wyeth-Ayerst); genérico; (Rx).

METOCLOPRAMIDA, CLORHIDRATO DE

Reglan®

AGENTE PROCINÉTICO GASTROINTESTINAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Estimula la motilidad gastrointestinal superior y tiene propiedades antieméticas; es más potente como antiemético que como procinético.
- Contraindicaciones: hemorragia, obstrucción o perforación gastrointestinal; hipersensibilidad a la droga.
- Contraindicación relativa en caso de desórdenes convulsivos, feocromocitoma.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: cambios en el estado mental y el comportamiento, constipación. GA-TOS: signos de conducta delirante o desorientación, constipación. CABALLOS: empleo IV, efectos neurológicos centrales graves, cambios de comportamiento y dolor abdominal. POTRILLOS: los efectos adversos son menos comunes.

Usos/Indicaciones

La metoclopramida ha sido empleada en las especies veterinarias por sus propiedades estimulantes gastrointestinales y antieméticas. Ha sido empleada en la práctica clínica en procesos de estasis gástrica, reflujo gastroesofágico, para permitir la intubación del intestino delgado, como antiemético general (para parvovirosis, gastritis urémica, etc.) y como antiemético para tratar el vómito inducido por quimioterapia.

Farmacología/Acciones

Los efectos farmacológicos primarios de la metoclopramida se asocian con el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. En el tracto gastrointestinal, la metoclopramida estimula la motilidad gastrointestinal superior sin fomentar las secreciones gástricas, pancreáticas o biliares. Si bien se desconocen los mecanismos exactos para tales acciones, parecería que la metoclopramida sensibiliza el músculo liso gastrointestinal superior a las acciones de la acetilcolina. La inervación vagal intacta no es necesaria para incrementar la motilidad, pero las drogas anticolinérgicas anularán los efectos de la metoclopramida. Los efectos gastrointestinales observados incluyen aumento del tono y la amplitud de las contracciones gástricas, relajación del esfínter pilórico e incremento de la peristalsis duodenal y yeyunal. El tiempo de vaciado gástrico y de tránsito intestinal pueden acortarse en forma significativa. Existe poco o ningún efecto sobre la motilidad colónica. Asimismo, la metoclopramida aumenta la presión en el esfínter esofágico inferior, por lo que evita o reduce el reflujo gastroesofágico. Las acciones mencionadas le otorgan a la metoclopramida sus efectos antieméticos locales.

En el SNC, la metoclopramida parece antagonizar la dopamina en sus sitios receptores. Esta acción puede explicar sus efectos sedantes, antieméticos centrales (bloquea a la dopamina en la zona quimiorreceptora gatillo), extrapiramidales y la estimulación de la secreción de prolactina.

Farmacocinética

La metoclopramida se absorbe bien después de la administración oral, pero un efecto de primer paso significativo en algunas personas puede reducir la biodisponibilidad sistémica al 30%. Al parecer, existe bastante variación individual con este efecto. La biodisponibilidad posterior a la administración IM es 74-96%. Después de la administración oral, los niveles plasmáticos máximos se presentan en la mayoría de los casos en unas 2 horas.

Se distribuye bien en el cuerpo e ingresa en el SNC. La metoclopramida tiene escasa afinidad por las proteínas plasmáticas (13-22%). También atraviesa la placenta e ingresa en la leche en concentraciones equivalentes a, aproximadamente, el doble de las medidas en plasma.

En las personas, la metoclopramida se excreta principalmente por orina. Aproximadamente el 20-25% de la droga se excreta sin modificar por orina. La mayor parte del resto de la droga se metaboliza como glucurónidos o sulfatos y posteriormente son excretados en la orina. Alrededor del 5% se excreta por materia fecal. La vida media de la metoclopramida en el perro es, aproximadamente, 90 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La metoclopramida está contraindicada en pacientes con hemorragia, obstrucción o perforación gastrointestinal, y en aquellos con hipersensibilidad a la droga. Presenta una contraindicación relativa en presencia de desórdenes convulsivos. En los pacientes con feocromocitoma, la metoclopramida puede inducir una crisis hipertensiva.

Efectos adversos

En los perros, las reacciones adversas más comunes (aunque poco frecuentes) son los cambios en el estado mental y el comportamiento (inquietud e hiperactividad a somnolencia y depresión). Los gatos pueden exhibir signos de comportamiento delirante o desorientación. Ambas especies pueden experimentar constipación mientras reciben este medicamento.

En los caballos adultos, la administración IV de metoclopramida se asoció con el desarrollo de efectos neurológicos centrales pronunciados. Se han observado períodos alternados de sedación y excitación como así también cambios de comportamiento y dolor abdominal. Estos efectos son menos comunes en potrillos.

Otros efectos adversos descritos en las personas y que podrían presentarse en los animales incluyen: efectos extrapiramidales, náusea, diarrea, hipertensión transitoria y aumento en los niveles de prolactina.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a este fármaco como clase B. (Segura si se emplea en forma prudente. Los estudios en animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros o gatos, o son seguras si no son administradas durante la preñez avanzada.)

La metoclopramida se excreta en la leche donde puede alcanzar el doble del nivel plasmático, pero no parece representar un riesgo significativo para los lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La $\mathrm{DL_{50}}$ oral de la metoclopramida en ratones, ratas y conejos es de 465 mg/kg, 760 mg/kg y 870 mg/kg, respectivamente. Debido a las elevadas dosis requeridas para un resultado letal, es poco factible que una sobredosis oral provoque la muerte de un paciente veterinario. Los síntomas probables de sobredosis comprenden sedación, ataxia, agitación, efectos extrapiramidales, náusea, vómito y constipación.

No hay antídotos específicos para la intoxicación con metoclopramida. Si la ingesta fue reciente, el estómago debería ser evacuado siguiendo los protocolos convencionales. Los agentes anticolinérgicos (difenhidramina [2,2 mg/kg IV], benztropina, etc.) que ingresan en el SNC pueden ser de utilidad para controlar los efectos extrapiramidales. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis no se consideran efectivas para acrecentar la remoción de la droga.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metoclopramida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS. Con el uso concurrente por vía IV de la metoclopramida se ha documentado el desarrollo de hipotensión.
- ATROPINA (y compuestos anticolinérgicos relacionados). Puede antagonizar los efectos de la motilidad gastrointestinal de la metoclopramida.
- DROGAS COLINÉRGICAS (por ej., betanecol). Pueden favorecer los efectos gastrointestinales de la metoclopramida.
- DEPRESORES DEL SNC (por ej., agentes anestésicos, antihistamínicos, fenotiacinas, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc.). La metoclopramida puede favorecer los efectos depresores sobre el SNC.
- CICLOSPORINA. La metoclopramida aumenta la velocidad y la extensión de la absorción gastrointestinal
- ANALGÉSICOS OPIÁCEOS. Pueden antagonizar los efectos sobre la motilidad gastrointestinal de la metoclopramida.
- INHIBIDORES DE LA MAO (incluyendo el amitraz y, quizás, la selegilina). Podrían causar hipertensión
- FENOTIACÍNICOS (por ej., acepromacina, clorpromacina, etc.) y BUTIROFENONAS (por ej., droperidol, azaperona). Pueden potenciar los efectos extrapiramidales de la metoclopramida. Los efectos neurológicos centrales de la droga pueden ser aumentados por otros sedantes, tranquilizantes y narcóticos.
- TETRACICLINAS. La metoclopramida aumenta la velocidad y la extensión de la absorción gastrointestinal.

Posologías

CANINOS:

Como antiemético:

- a) 0,1-0,4 mg/kg cada 6 horas oral, SC o IM; o 1-2 mg/kg/día como infusión IV continua (Washabau y Elie, 1995).
- b) 0,22-0,55 mg/kg cada 8 horas parenteral; la infusión IV constante de 1,1-2,2 mg/kg en 24 horas parece ser más efectiva que el tratamiento en bolos intermitentes (Hall, 2000).
- c) Para el síndrome de vómito bilioso: 0,2-0,4 mg/kg oral 1 vez por día, en las últimas horas vespertinas (Hall y Twedt, 1988).
- d) Para ayudar a prevenir el vómito en pacientes con parálisis laríngea y la traqueostomía resultante: 0,05 mg/kg SC o IV lenta, antes de raciones pequeñas (O'Brien, 1986).

e) Para tratar los vómitos asociados con pancreatitis: 0,01-0,02 mg/kg/h por infusión IV a velocidad constante o 0,1-0,5 mg/kg IM cada 8 horas (Waddell, 2007c).

Para las alteraciones motoras gástricas:

- a) 0,2-0,4 mg/kg oral 3 veces por día, 30 minutos antes de las comidas (Hall y Twedt, 1988).
- b) 0,2-0,5 mg/kg oral o SC cada 8 horas; administrar 30 minutos antes de las comidas y a última hora para disturbios de la motilidad gástrica y por reflujo esofágico (DeNovo,
- c) 0,2-0,5 mg/kg oral o parenteral (puede administrarse como infusión IV constante a 0,01-0,02 mg/kg/hora) (Hall v Washabau, 2000).

Para incrementar la contractilidad vesical:

a) 0,2-0,5 mg/kg oral cada 8 horas (Lane, 2000).

FELINOS:

- a) 0,2-0,4 mg/kg oral, SC 3-4 veces por día o como infusión IV continua (1-2 mg/kg por día) (Trepanier, 1999).
- b) 0,2-0,5 mg/kg cada 8 horas oral o parenteral (puede administrarse como infusión IV a velocidad constante a 0,01-0,02 mg/kg/hora) (Hall y Washabau, 2000).
- c) Para incrementar la contractilidad vesical: 0,2-0,5 mg/kg oral cada 8 horas (Lane, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 0,2-1 mg/kg oral o SC cada 6-8 horas (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: para facilitar la remoción de tricobezoares gástricos: 0,5 mg/kg oral 1 vez por día (hasta 3 veces por día), (Burke, 1999).
- c) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: 0,2-1 mg/kg oral, SC, IM cada 12 horas (Adamcak y Otten, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

Para estimular el conducto gastrointestinal:

- a) 0,04 mg/kg/h por infusión IV a velocidad continua (Lester,
- b) Para la esofagitis por reflujo: 0,02-0,1 mg/kg SC cada 4-12 horas; los caballos pueden estar predispuestos a los efectos colaterales neurológicos extrapiramidales causados por la metoclopramida (Jones y Blikslager, 2004).
- c) En potrillos: 0,02-0,1 mg/kg IM o IV 3-4 veces por día (Clark y Becht, 1987).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

■ Contactar al veterinario si el animal exhibe síntomas de movimientos involuntarios de los ojos, cara o miembros, o si presenta postura rígida.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de metoclopramida, un derivado del ácido para-aminobenzoico, se presenta como un polvo cristalino, inodoro, blanco, con pK, de 0,6 y 9,3; 1 g es soluble en, aproximadamente, 0,7ml de agua o 3 ml de alcohol. El producto inyectable tiene un pH de 3-6,5.

El clorhidrato de metoclopramida es también conocido como: AHR-3070-C, DEL-1267, metoclopramidi hidrochloridum y MK-745: existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La metoclopramida es fotosensible y debe ser almacenada en recipientes resistentes a la luz. Todos los productos deben ser conservados a temperatura ambiente. Las tabletas deben ser mantenidas en recipientes herméticos.

La inyección se considera estable en soluciones con rango de pH de 2-9 y con las siguientes soluciones IV: dextrosa al 5% en agua, cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%/solución salina normal (a mitad de concentración), solución de Ringer y solución lactada de Ringer.

Los siguientes fármacos son considerados físicamente compatibles con la metoclopramida durante un mínimo de 24 horas: aminofilina, ácido ascórbico, sulfato de atropina, mesilato de benztropina, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, ciclofosfamida, citarabina, fosfato sódico de dexametasona, dimenhidrinato, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de doxorrubicina, droperidol, citrato de fentanilo, heparina sódica, fosfato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de hidroxicina, insulina (regular), clorhidrato de lidocaína, sulfato de magnesio, manitol, clorhidrato de meperidina, succinato sódico de metilprednisolona, sulfato de morfina, infusión multivitamínica, lactato de pentazocina, acetato/cloruro/fosfato de potasio, edisilato de proclorperacina, solución de NPT (dextrosa 25%/Travasol® 4,25% con electrólitos o sin éstos), verapamilo y complejo vitamínico B con vitamina C.

La metoclopramida es considerada físicamente incompatible cuando se mezcla con las siguientes drogas: ampicilina sódica, gluconato de calcio, cefalotina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, cisplatino, lactobionato de eritromicina, metotrexato sódico, penicilina G potásica, bicarbonato de sodio y tetraciclina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Todas las dosis son expresadas en términos de metoclopramida monohidrato.

Metoclopramida, clorhidrato de (tabletas): 5 mg y 10 mg; Reglan® (Schwarz Pharma); Maxolon® (SK-Beecham); genérico; (Rx).

Metoclopramida, clorhidrato de (solución oral): 1 mg/ml en 480 ml y UD con 10 ml; genérico; (Rx).

Metoclopramida, clorhidrato de (inyectable): 5 mg/ml en frascos con 2 ml, 10 ml, 20 ml y 30 ml y ampollas con 2 ml, y en frascos libres de conservantes con 2 ml, 10 ml y 30 ml, y ampollas con 2 ml y 10 ml; Reglan® (Wyeth-Ayerst); Octamide PFS® (Adria); genérico; (Rx).

METOHEXITAL SÓDICO

Brevital®

BARBITÚRICO DE ACCIÓN ULTRACORTA

Consideraciones al recetar

- Barbitúrico de acción ultracorta empleado con poca frecuencia para la inducción anestésica o para anestesia en procedimientos de corta duración, en especial en perros lebreles.
- Contraindicaciones absolutas: ausencia de venas adecuadas para la administración IV, reacciones de hipersensibilidad a barbitúricos, estado asmático. Contraindicaciones relativas: enfermedad cardiovascular grave o arritmias ventriculares preexistentes, shock, aumento de la presión intracraneana, miastenia gravis, asma y condiciones en las que los efectos hipnóticos pueden ser prolongados (por ej., enfermedad hepática marcada, mixedema, anemia intensa, premedicación excesiva, etc.).
- ▶ NO recomendado para su empleo en bovinos.
- ▶ Evitar la extravasación.
- ▶ Carece de propiedades analgésicas o miorrelajantes.
- ▶ Efectos adversos: apnea, hipotensión. Tremores, convulsiones durante la recuperación. La premedicación puede ayudar a reducir/evitar las recuperaciones agitadas.
- ▶ Sustancia controlada C-IV; relativamente costosa.

Usos/Indicaciones

El metohexital se emplea a veces en pequeños animales como agente anestésico de acción ultracorta, pero ha sido remplazado en gran medida por el propofol. Como no depende de la redistribución a la grasa para revertir su efecto, puede ser útil en los lebreles. Como puede inducir anestesia con mucha rapidez, también puede ser de utilidad cuando la anestesia general debe ser administrada en un paciente con el estómago lleno, debido a que el tubo endotraqueal puede ser colocado con rapidez antes que pueda ocurrir la aspiración de vómito.

Farmacología/Acciones

El metohexital es un agente anestésico oxibarbitúrico metilado de acción ultracorta. Tiene casi 2 veces la potencia del tiopental y una duración de acción de casi la mitad. Similar a todos los barbitúricos, el metohexital opera deprimiendo el centro de activación reticular del cerebro.

Farmacocinética

Después de la inyección IV, el metohexital causa anestesia con rapidez (15-60 segundos). La vida media de distribución es 5-6 minutos. Cuando se emplea solo, una dosis aislada causará anestesia quirúrgica durante 5-15 minutos. A diferencia de los tiobarbitúricos, el metohexital se metaboliza con rapidez por el hígado y no depende de la redistribución a la grasa para revertir sus efectos. La droga no es detectable en el cuerpo a las 24 horas de la administración. Su vida media de eliminación es 3-5 horas. Los tiempos de recuperación en pequeños animales promedian los 30 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los barbitúricos o que no tienen venas adecuadas para la administración IV segura. Las contraindicaciones relativas incluyen animales propensos a las convulsiones, enfermedad cardiovascular grave o arritmias ventriculares preexistentes, shock, aumento de la presión intracraneana, miastenia gravis, asma y condiciones en las que los efectos hipnóticos pueden ser prolongados (por ej., enfermedad hepática marcada, mixedema, anemia intensa, premedicación excesiva, etc.). Estas contraindicaciones relativas no impiden el uso del metohexital, pero se debe considerar ajustar la dosis y la droga debe ser administrada en forma lenta y con cuidado.

Dado que resulta impredecible en los bovinos, no se lo recomienda en esta especie.

Efectos adversos

El metohexital puede inducir depresión respiratoria notoria. La dosis letal puede ser de apenas 2-3 veces la anestésica. Como puede producirse excitación (incluyendo temblores musculares y convulsiones) después de la recuperación, se suele recomendar el empleo de metohexital con premedicación. Se comunicó la presentación de convulsiones posoperatorias y se las puede tratar con diazepam por vía IV.

En pequeños animales, el metohexital puede inducir recuperaciones menos tranquilas cuando se lo compara con el tiopental.

Debido a su rápida eliminación y acción muy corta, existe la posibilidad de que los efectos del metohexital disminuyan antes de la acción plena del anestésico inhalatorio.

La invección muy rápida puede conducir a la apnea e hipotensión. Los barbitúricos no proporcionan analgesia ni miorrelajación.

Dado que puede ser muy irritante para los tejidos y que puede ocurrir necrosis localizada en los tejidos blandos, las soluciones de metohexital sólo deben ser aplicadas por vía IV evitando la inyección perivascular. El daño por extravasación se puede tratar con múltiples infiltraciones con solución salina normal estéril. Para reducir el dolor puede inyectarse lidocaína.

Seguridad en reproducción y lactancia

Si bien la seguridad del metohexital no fue establecida en la gestación, dosis de hasta 7 veces las recomendadas en medicina humana fueron administradas en conejas y ratas preñadas y no produjeron teratogenicidad o riesgos evidentes para los fetos. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para su empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.)

Se detectaron pequeñas cantidades de tiopental en la leche luego de la administración de grandes dosis en mujeres. Es poco probable que el metohexital represente un riesgo significativo para los lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Véase Efectos adversos; calcular la dosis con cuidado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metohexital, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ DEPRESORES DEL SNC. Cuando se emplean con otras drogas depresoras del SNC, el metohexital puede tener efectos aditivos.

Posologías

CANINOS:

a) Para la inducción con premedicación: 5 mg/kg; administrar
 1/2 a 3/4 de la dosis durante 10 segundos. En 30 segundos,

- si no se alcanza un plano adecuado para hacer la intubación, administrar más droga. El retardo redundará en escasa inducción debido a la redistribución rápida (McKelvey y Hollingshead, 2000).
- b) Para la inducción o como único anestésico en pacientes no premedicados: 11 mg/kg IV; administrar aproximadamente 1/2 de la dosis con rapidez y luego administrar hasta efecto. Si está premedicado, administrar 5,5-6,6 mg/kg IV; el 10-30% se inyecta IV con rapidez y luego el resto se titula hasta efecto (Paddleford, 1999).

FELINOS:

a) Para la inducción o como único anestésico en pacientes no premedicados: 11 mg/kg IV; administrar aproximadamente 1/2 de la dosis con rapidez y luego titular hasta efecto. Si está premedicado, administrar 5,5-6,6 mg/kg IV, 10-30% se inyecta IV con rapidez y luego el resto se titula hasta efecto (Paddleford, 1999).

Controles

- Plano de anestesia.
- Ritmo/frecuencia respiratorios.
- Ritmo/frecuencia cardíacos y presión arterial.
- En la recuperación, supervisar por posible estimulación nerviosa central (convulsiones).

Información al cliente

■ El metohexital debe ser empleado en un ambiente en el que se cuente con la posibilidad de supervisión y soporte adecuados.

Química/Sinónimos

Agente barbitúrico de acción ultracorta, el metohexital se presenta como un polvo cristalino blanco; totalmente soluble en agua.

El metohexital sódico también puede ser conocido como: compuesto 25398, enallynymalnatrium, metohexitona sódica, *Brevimytal® Brevital® y Brietal®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para inyección debe ser conservado a temperatura ambiente (menos de 25 °C). De preferencia, reconstituir el polvo para inyección con agua estéril; también puede emplearse dextrosa al 5% en agua o cloruro de sodio al 0,9%, en particular cuando se hacen concentraciones del 0,2% (para evitar la hipotonicidad extrema). Si bien el fabricante sugiere no hacer concentraciones mayores del 1%, algunos anestesiólogos las preparan hasta 6% (en especial cuando se emplea en animales grandes). No utilizar soluciones con agentes bacteriostáticos para preparar la solución.

Después de reconstituir con agua estéril para inyección, las soluciones son estables durante un mínimo de 6 semanas a temperatura ambiente. En tanto la solución se mantenga transparente e incolora, el fabricante asegura que puede ser empleada. Las soluciones en dextrosa al 5% en agua o salina normal no son estables durante mucho más que 24 horas después de la reconstitución.

Las soluciones de metohexital son alcalinas; no mezclarlas con drogas ácidas (por ej., atropina o succinilcolina). Consúltense referencias especializadas antes de intentar mezclar el metohexital con otros fármacos. El metohexital es incompatible con silicona. No permitir que tome contacto con los tapones o partes siliconadas de las jeringas descartables.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras)

ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA VETERINARIA:

Metohexital sódico (polvo para inyección): 2,5 g en frascos con 20 ml; *Brevital*® Sodium (Monarch); (Rx, C-IV).

METOPROLOL, TARTRATO DE METOPROLOL, SUCCINATO DE

Lopressor®, Toprol XL®

BLOQUEANTE BETA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Bloqueante beta₁ utilizado para el manejo de taquiarritmias supraventriculares, contracciones prematuras ventriculares (CPV), hipertensión sistémica y en el tratamiento de los gatos con cardiomiopatía hipertrófica.
- Es probable que sea más seguro que el propranolol en animales con enfermedad broncoconstrictiva.
- ▶ Contraindicaciones: insuficiencia cardíaca franca, hipersensibilidad a beta-bloqueantes, bloqueo cardíaco mayor de ler grado o bradicardia sinusal.
- Cautela: insuficiencia hepática significativa, enfermedad pulmonar broncoespástica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertiroidismo (enmascara síntomas pero puede ser de utilidad en el tratamiento), diabéticos inestables, disfunción del nodo sinusal.
- ▶ Efectos adversos: más comunes en gerontes o animales con enfermedad cardíaca aguda descompensada; incluyen bradicardia, letargo y depresión, impedimento de la conducción atrioventricular, insuficiencia cardíaca congestiva o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, hipoglucemia, broncoconstricción, síncope y diarrea.
- ▶ Tratar de suspender la droga en forma gradual.

Usos/Indicaciones

Como el metoprolol es de empleo relativamente seguro en animales con enfermedad broncoespástica, a menudo se lo prefiere en lugar del propranolol. Puede ser efectivo para las taquiarritmias supraventriculares, las contracciones prematuras ventriculares (CPV), la hipertensión sistémica y en el tratamiento de los gatos con cardiomiopatía hipertrófica. Hay un interés creciente en el uso de los beta-bloqueantes en la insuficiencia cardíaca en perros; un estudio retrospectivo mostró un mayor tiempo de sobrevida cuando los perros recibían metoprolol, pero no hay estudios prospectivos a doble ciego definitivos que documenten beneficios (aumento de la sobrevida) de los beta-bloqueantes en perros con insuficiencia cardíaca.

Farmacología/Acciones

El metoprolol es un bloqueante beta₁ relativamente específico y, algunas veces, se lo clasifica como un beta-bloqueante de segunda generación. En dosis más altas, esta especificidad se puede perder y ocurrir un bloqueo beta₂. No posee actividad simpaticomimética intrínseca como el pindolol, ni exhibe actividad estabilizante de

membrana como el pindolol o el propranolol. Los efectos cardiovasculares secundarios a las acciones inotrópica y cronotrópica negativas incluyen: reducción de la frecuencia sinusal, retardo de la conducción atrioventricular, caída del volumen minuto en reposo y durante la actividad, menores demandas miocárdicas de oxígeno, disminución de la presión arterial e inhibición de la taquicardia inducida por isoproterenol.

Farmacocinética

El tartrato de metoprolol se absorbe con rapidez y casi en forma completa desde el tracto gastrointestinal, pero el efecto de primer paso es relativamente alto (50%), por lo que la biodisponibilidad sistémica es reducida. La afinidad proteica es despreciable (5-15%) y la droga se distribuye bien en la mayoría de los tejidos. Atraviesa la barrera hematoencefálica y los niveles en el líquido cefalorraquídeo equivalen al 78% de los encontrados en el suero. Cruza la placenta y los niveles en leche son más altos (3-4 veces) que los medidos en el plasma. La biotransformación primaria ocurre en el hígado; luego, la droga sin modificar y los metabolitos son excretados principalmente en la orina. La vida media comunicada en diversas especies son: perros = 1,6 horas; gatos = 1,3 horas; seres humanos = 3-4 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El metoprolol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca franca, hipersensibilidad a beta-bloqueantes, bloqueo cardíaco mayor de 1^{er} grado o bradicardia sinusal. Los beta-bloqueantes inespecíficos están contraindicado en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, a menos que ésta sea secundaria a una taquiarritmia sensible al bloqueo beta. Además, muestran una contraindicación relativa en pacientes con enfermedad pulmonar broncoespástica.

El metoprolol debe ser utilizado con prudencia en pacientes que tienen insuficiencia hepática significativa. También se requiere cautela en pacientes con disfunción del nodo sinusal.

En dosis altas, el metoprolol puede enmascarar los signos asociados con hipoglucemia. También puede inducir hipo o hiperglucemia y, por lo tanto, debe emplearse con cautela en pacientes diabéticos inestables.

Puede enmascarar los signos asociados con la tirotoxicosis, pero se lo puede utilizar para tratar los signos clínicos relacionados con esta alteración.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia se presentan en pacientes gerontes o animales con enfermedad cardíaca aguda descompensada. Los efectos adversos considerados de importancia clínica incluyen: bradicardia, letargo y depresión, deterioro de la conducción atrioventricular, insuficiencia cardíaca congestiva o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, hipoglucemia y broncoconstricción (mucho menos con las drogas beta₁ específicas como el metoprolol). También pueden producirse síncope y diarrea en pacientes caninos tratados con beta-bloqueantes.

Se ha comunicado la exacerbación de los signos clínicos después del cese abrupto de la administración de beta-bloqueantes en las personas. Se recomienda suspender la administración en forma gradual en los pacientes tratados durante períodos prolongados.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se estableció el empleo seguro durante la gestación, pero en apariencia no se documentaron efectos adversos para los fetos. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para em-

pleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

El metoprolol se excreta en la leche en cantidades mínimas y es poco probable que represente un riesgo significativo para el lactante.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es limitada la información disponible en referencia a las sobredosis del metoprolol. Las personas parecen haber sobrevivido a dosis de hasta 5 g. Los signos clínicos más predominantes esperados serían las extensiones de sus efectos farmacológicos: hipotensión, bradicardia, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca y, quizás, hipoglucemia.

Hubo 8 exposiciones al metoprolol informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 7 eran perros (uno con signos clínicos) y el restante era un gato (sin manifestación de signos clínicos). Los hallazgos comunes en perros, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron letargo y taquicardia.

Si la sobredosis es secundaria a una ingestión reciente, se puede considerar el vaciamiento intestinal y la administración de carbón activado. Usar con cuidado la estimulación de la emesis, ya que el coma y las convulsiones pueden desarrollarse con rapidez. Controlar el registro electrocardiográfico, la glucemia, la potasemia y, si es factible, la presión arterial. El tratamiento de los efectos cardiovasculares es sintomático. Emplear líquidos y agentes vasopresores para tratar la hipotensión. La bradicardia se puede tratar con atropina. Si esta última fracasa, se ha recomendado administrar isoproterenol con cuidado. Se puede necesitar la colocación de un marcapasos transvenoso. La insuficiencia cardíaca se puede tratar con glucósidos digitálicos, diuréticos y oxígeno. El glucagón (5-10 mg IV, dosis humana) puede incrementar la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, y reducir los efectos cardiodepresores del metoprolol.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo metoprolol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS GENERALES (con efectos depresores sobre el miocardio). Aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca e hipotensión.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (por ej., diltiazem, verapamilo, amlodipina). El uso concurrente de los beta-bloqueantes con bloqueantes de los canales de calcio (u otros agentes con actividad inotrópica negativa) debe ser llevado a cabo con cautela, en particular con los pacientes con cardiomiopatía preexistente o con insuficiencia cardíaca congestiva.
- DIGOXINA. El uso con metoprolol puede aumentar los efectos negativos sobre la conducción a través del nodo sinoatrial o del nodo atrioventricular.
- DIURÉTICOS (tiacidas, furosemida). Pueden aumentar el efecto hipotensor del metoprolol.
- HIDRALACINA. Puede aumentar los riesgos de hipertensión pulmonar en los pacientes urémicos.
- QUINIDINA. Puede aumentar la concentración plasmática de metoprolol.
- RESERPINA. Posibilidad de efectos aditivos (hipotensión, bradicardia).

- ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES SELCTIVOS DE LA RECAPTA-CIÓN DE SEROTONINA (por ej., fluoxetina, sertralina, paroxetina). Pueden aumentar la concentración plasmática de metoprolol.
- SIMPATICOMIMÉTICOS (por ej., metaproterenol, terbutalina, efectos beta de la epinefrina, fenilpropanolamina, etc.). Pueden tener sus acciones bloqueadas por el metoprolol y, a su vez, éstos pueden reducir la eficacia del atenolol.

Posologías

CANINOS:

Como beta-bloqueante por vía oral:

- a) 5-50 mg totales, 2 a 3 veces por día; la dosis inicial debe ser baja y se la ajusta en forma individual (Ware, 1992).
- b) 0,2-0,4 mg/kg cada 12 horas, oral, y si todo está bien una vez transcurridas 2 semanas, aumentar a 0,4 mg/kg cada 12 horas. En los perros con enfermedad valvular crónica, se realiza un tercer aumento 2 semanas más tarde (0,6 mg/kg cada 12 horas) (Rush y Freeman, 2003).
- c) Para disminuir la incidencia de fibrilación atrial y el aleteo atrial en perros que se someten a una cirugía valvular: usando metoprolol de liberación sostenida (*Toprol-XR*®) a 0,4-1 mg/kg oral cada 24 horas administrado antes y tan pronto como sea factible después de la cirugía. (Orton, 2006).

FELINOS:

Como beta-bloqueante por vía oral:

 a) 2-15 mg totales oral cada 8 horas (Papich, 1992; Brovida, 2002).

Controles

- Función cardíaca, frecuencia de pulso, ECG si es necesario, presión arterial si se indica.
- Toxicidad (véanse Efectos adversos y Sobredosificación).

Información al cliente

- Para ser efectivo, el animal debe recibir todas las dosis siguiendo las instrucciones profesionales.
- Notificar al veterinario si el animal presenta letargo o no tolera el esfuerzo físico, tiene disnea o tos, o desarrolla modificaciones en el comportamiento o la actitud.

Química/Sinónimos

El tartrato de metoprolol, un bloqueante beta₁-adrenérgico específico, se presenta como un polvo cristalino blanco con sabor amargo. Es muy soluble en agua. El succinato de metoprolol se presenta como un polvo cristalino blanco y es totalmente soluble en agua.

El metoprolol también es conocido como: CGP-2175E, H-93/26; existen numerosas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar todos los productos protegiéndolos de la luz. Conservar las tabletas en recipientes herméticos, fotorresistentes. Evitar la congelación del producto inyectable.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metoprolol, tartrato de (tabletas): 25 mg, 50 mg y 100 mg; Lopressor® (Novartis); genérico; (Rx).

Metoprolol, succinato de (tabletas de liberación extendida; equivalente a tartrato): 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg; *Toprol XL*® (AstraZeneca); (Rx).

Metoprolol, tartrato de (inyectable): 1 mg/ml en ampollas con 5 ml y cartuchos *Carpuject* estériles; *Lopressor*® (Novartis); (Rx); genérico (Hospira); (Rx).

METOTREXATO SÓDICO

MTX, Ametopterina

ANTINEOPLÁSICO; INMUNOSUPRESOR

Consideraciones al recetar

- ▶ Antineoplásico/inmunosupresor empleado principalmente en linfomas y algunos tumores sólidos en caninos y felinos.
- Contraindicaciones: presencia de mielosupresión, insuficiencia renal o hepática, o hipersensibilidad a la droga.
- Cautela si el paciente es susceptible o tuvo síntomas asociados con las reacciones adversas que puede provocar de esta droga.
- ▶ Efectos adversos: gastrointestinales (diarrea, náusea y vómito). Dosis más alta: indiferencia, toxicidad gastrointestinal (ulceraciones, esfacelamiento de mucosa, estomatitis), toxicidad hematológica (nadir a los 4-6 días), hepatopatía, necrosis tubular renal, alopecia, despigmentación, infiltrados y fibrosis pulmonar. Rara vez, anafilaxis.
- ▶ Evitar la exposición humana.
- Teratógeno conocido, puede afectar la espermatogénesis.
- ▶ Calcular las dosis con precisión.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Indicado para linfomas y algunos tumores sólidos en perros y gatos (véase Posología y referencias de protocolo recomendado al final de esta sección). En medicina humana, el metotrexato está siendo empleado para tratar la artritis reumatoidea refractaria y la psoriasis grave.

Farmacología/Acciones

El metotrexato, un agente antineoplásico antimetabolito específico de fase S, inhibe en forma competitiva a la ácido fólico reductasa, con lo cual bloquea la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato y afecta la producción de purinas y pirimidinas.

Las células de rápida proliferación (por ej., neoplasias, médula ósea, epitelio del conducto digestivo, células fetales, etc.) son más sensibles a los efectos de la droga.

La dihidrofolato reductasa tiene mucha mayor afinidad por el metotrexato que el ácido fólico o dihidrofólico, y la coadministración del ácido fólico no reducirá los efectos del metotrexato. La leucovorina cálcica, un derivado del ácido tetrahidrofólico, puede bloquear los efectos del metotrexato.

Este también tiene capacidad inmunosupresora, posiblemente debido a sus efectos sobre la replicación de los linfocitos. Las cé-

lulas tumorales desarrollan resistencia al metotrexato, lo cual se debería a una menor captación celular de la droga.

Farmacocinética

El metotrexato se absorbe bien desde el tracto digestivo después de la administración oral de dosis <30 mg/m², con una biodisponibilidad de casi el 60%. En las personas, los niveles máximos se presentan dentro de las 4 horas posteriores a la administración oral, y entre 30 minutos y 2 horas después de la inyección IM.

El metotrexato se distribuye de manera intensa en el cuerpo y es transportado en forma activa a través de las membranas celulares. Las máximas concentraciones son encontradas en riñones, bazo, vesícula biliar, hígado y tegumento. Cuando se administra por vía oral o parenteral, el metotrexato no alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo. Administrado por vía intratecal, el metotrexato alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo y también ingresa en la circulación sistémica. El metotrexato se une en un 50% a las proteínas plasmáticas y atraviesa la placenta.

El metotrexato se excreta casi por completo por los riñones mediante filtración glomerular y transporte activo. La vida media sérica es menor de 10 horas y, en general, es 2-4 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El metotrexato está contraindicado en animales que padecen mielosupresión, insuficiencia hepática o renal grave, o hipersensibilidad a la droga. Debe emplearse con prudencia en pacientes sensibles a este fármaco o que tuvieron signos asociados con reacciones adversas a esta droga.

Cuando se administra metotrexato, emplear guantes o lavarse las manos en forma inmediata después de la manipulación. Los guantes tienen particular importancia si se manipulan tabletas cortadas, rotas o molidas. Es ideal que la preparación de las soluciones IV proceda debajo de una campana de flujo laminar vertical.

Efectos adversos

En perros y gatos, las alteraciones gastrointestinales son los efectos colaterales más prevalentes, esto incluye diarrea, náusea, inapetencia (en especial en gatos) y vómito (en especial en perros). Las dosis más altas pueden conducir a indiferencia, toxicidad gastrointestinal (ulceraciones, esfacelamiento de mucosa, estomatitis), toxicidad hematológica (nadir a los 4-6 días), hepatopatía, necrosis tubular renal, alopecia, despigmentación, infiltrado y fibrosis pulmonar. Administrado por vía intratecal, el metotrexato puede causar toxicidad nerviosa central (encefalopatía). Rara vez, puede observarse anafilaxis.

Seguridad en reproducción y lactancia

El metotrexato es teratogénico, embriotóxico y puede afectar la espermatogénesis en los machos. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase X para su empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a este fármaco como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estas medicaciones deben ser empleadas con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a su amenaza.)

El metotrexato está contraindicado en madres lactantes. Se excreta en bajas concentraciones en leche humana con una proporción leche:plasma de 0,08:1. Decidir si se suspende la lactación o la medicación, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda en perros se asocia con exacerbaciones de los efectos adversos comentados, en particular la mielosupresión y la insuficiencia renal aguda. La necrosis tubular aguda es secundaria a la precipitación de la droga en los túbulos. En los perros, la dosis máxima tolerada es 0,12 mg/kg cada 24 horas durante 5 días.

El tratamiento de las sobredosis agudas orales incluye los protocolos para el vaciamiento intestinal y la prevención de la absorción, si la ingestión es reciente. Asimismo, se sugirió la administración oral de neomicina para prevenir la absorción intestinal del metotrexato. A los efectos de minimizar el daño renal, se debería considerar la diuresis alcalina forzada. El pH urinario debe ser mantenido entre 7,5 y 8 mediante el agregado de bicarbonato de sodio (0,5-1 mEq/kg cada 500 ml de líquido IV).

La leucovorina cálcica es un tratamiento específico para las sobredosis de metotrexato. Se debe administrar tan pronto como sea posible, de preferencia dentro de la hora y ciertamente dentro de las 48 horas. Las dosis de leucovorina requeridas dependen de la concentración sérica de metotrexato. Es probable que las personas que tienen concentraciones séricas mayores de 5 x 10⁻⁷ M a las 48 horas experimenten toxicidad seria. La leucovorina en dosis de 25-200 mg/m² cada 6 horas es administrada hasta que los niveles séricos declinen por debajo de 1 x 10⁻⁸M. Los perros tratados con leucovorina a 15 mg/m² cada 3 horas IV, 8 aplicaciones, y luego IM cada 6 horas, 8 aplicaciones, fueron capaces de tolerar dosis de metotrexato de hasta 3 g/m² (O'Keefe y Harris, 1990). Asimismo, se ha sugerido otra dosis de 3 mg/m² para la leucovorina en perros (Coppoc, 1988).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metotrexato (MTX), y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMIODARONA. La administración oral de amiodarona por tiempo prolongado (más de 2 semanas) puede inhibir el metabolismo del MTX.
- ASPARAGINASA. La administración conjunta con el MTX puede disminuir la eficacia de este último.
- AZATIOPRINA. Es posible que haya un mayor riesgo de toxicidad hepática.
- CLORANFENICOL. Puede desplazar al MTX de su unión con las proteínas plasmáticas con un aumento del riesgo de toxicidad, pero también puede reducir la absorción del MTX y la recirculación enterohepática.
- CISPLATINO. Puede tener una acción sinérgica con el MTX, pero altera la eliminación renal del MTX.
- CICLOSPORINA. Puede aumentar los niveles de MTX.
- ÁCIDO FÓLICO. Puede reducir la eficacia del MTX, pero la deficiencia de folato aumenta la toxicidad del MTX.
- NEOMICINA (por vía oral). La neomicina por vía oral puede disminuir la absorción del metotrexato administrado por vía oral si se dan al mismo tiempo.
- AINE, SALICILATOS. En las personas que han recibido MTX junto con antiinflamatorios no esteroideos, se ha observado el desarrollo de graves alteraciones hematológicas y gastroin-

testinales; usar AINE con cautela en los perros que están recibiendo MTX.

- PENICILINAS. Pueden disminuir la eliminación renal del MTX.
- PROBENECIDA. Puede inhibir la secreción tubular de MTX y aumentar su vida media.
- PIRIMETAMINA. Este fármaco, un antagonista similar al ácido fólico, puede aumentar la toxicidad del MTX y no debe ser dado a pacientes que están recibiendo MTX.
- RETINOIDES. Existe la posibilidad de aumento de la toxicidad hepática.
- SULFASALACINA. Existe la posibilidad de aumento de la toxicidad hepática.
- SULFONAMIDAS. Pueden desplazar al MTX de su unión con las proteínas plasmáticas, aumento el riesgo de toxicidad.
- TETRACICLINAS. Pueden desplazar al MTX de su unión con las proteínas plasmáticas y provocar aumento del riesgo de toxicidad, pero también pueden reducir la absorción del MTX y la recirculación enterohepática.
- TEOFILINAS. El MTX puede reducir la eliminación de las teofilinas.
- TRIMETOPRIMA/SULFA. Rara vez puede aumentar la mielosupresión del MTX.
- **VACUNAS A VIRUS VIVOS.** Estas vacunas deben ser usadas con cuidado (si es que deben ser usadas) durante este tratamiento.

Consideraciones de laboratorio

 El metotrexato puede interferir en el análisis microbiológico del ácido fólico.

Posologías

Las dosis del metotrexato sódico son expresadas en términos de la droga base, como lo son las formulaciones. Para mayor información sobre el uso del MTX como parte de protocolos quimioterapéuticos, consúltense los protocolos incluidos en el Apéndice u otros protocolos presentes en numerosas referencias, incluyendo: Withrow and MacEwen's, Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Para las enfermedades neoplásicas susceptibles (por lo general, como parte de un protocolo multidrogas):

- a) Como parte del protocolo LMP, para el mantenimiento del linfoma canino: clorambucilo (20 mg/m² oral cada 15 días), metotrexato (2,5-5 mg/m² oral 2 veces por semana), prednisona (20 mg/m² oral día por medio). Cuando se agrega vincristina, se la da a una dosis de 0,5-0,7 mg/m² cada 15 días, alternando las semanas con el clorambucilo (Berger, 2005).
- b) 2,5 mg/m² oral 2-3 veces por semana; 0,3-0,8 mg/m² IV cada 7 días (O'Keefe y Harris, 1990).
- c) "En dosis alta": 5-10 mg/m² oral, IV, IM o intratecal, seguido en 2-4 horas con leucovorina a 3 mg/m².

"En dosis normal": 2,5 mg/m² una vez por día. Ajustar dosis/frecuencia de acuerdo con la toxicidad (Thompson, 1989a).

- d) Para el linfoma (como parte de un protocolo): 0,5 mg/kg IV (dosis máxima 25 mg) el día 14 (Matus, 1989).
- e) En combinación con otros antineoplásicos (por protocolo) 5 mg/m² oral 2 veces por semana u 0,8 mg/kg IV cada 21 días; como alternativa 2,5 mg/m² oral por día (USPC, 1990).

FELINOS:

Para las enfermedades neoplásicas susceptibles (por lo general como parte de un protocolo multidrogas):

- a) 2,5 mg/m² oral 2-3 veces por semana; 0,3-0,8 mg/m² IV cada 7 días (O'Keefe y Harris, 1990).
- b) Para el linfoma (como parte de protocolo –véase referencia): 0,8 mg/kg IV el día 14 junto con 5 mg de prednisona dos veces por día oral (Matus, 1989).
- c) En combinación con otros antineoplásicos (por protocolo) 5 mg/m² oral 2 veces por semana (USPC, 1990).

Controles

- Eficacia.
- Toxicidad:
 - a) Supervisar por manifestaciones clínicas correspondientes a irritación y ulceración gastrointestinal;
 - b) Hemograma completo (con recuento plaquetario) cada semana al comienzo del tratamiento y luego cada 4-6 semanas cuando se estabiliza; si el recuento de glóbulos blancos es <4000/mm³ o el plaquetario es <100.000/mm³, el tratamiento debe suspenderse;
 - c) Pruebas de función renal: obtener datos basales y continuar supervisando si son anormales;
 - d) Pruebas de función hepática basales; vigilar las enzimas hepáticas sobre una base regular durante el tratamiento.

Información al cliente

- Los propietarios deben conocer la posibilidad de toxicidad seria con esta droga, incluyendo la mortalidad resultante.
- Los clientes deben contactar con el profesional si el paciente exhibe síntomas de depresión notoria, sangrado anormal (incluyendo diarrea hemorrágica) y/o magullamiento.
- Emplear guantes cuando se administran las tabletas (en particular, si son molidas o partidas); de no ser así, lavar las manos por completo después de manipular las tabletas.

Química/Sinónimos

El metotrexato, un antagonista del ácido fólico, está disponible en el comercio como sal sódica. Se presenta como un polvo amarillo soluble en agua. El metotrexato sódico inyectable tiene un pH de 7,5-9.

El metotrexato y el metotrexato sódico también pueden ser conocidos como: MTX, ametopterina, ácido 4-amino-4-desoxi-10-metilpteroil-L-glutámico, 4-amino-10-ácido metilfólico, CL-14377, alfa-metopterina, methotrexatum, NSC-740,WR-19039; hay muchas marcas comerciales

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C) en recipientes bien cerrados y bajo la protección de la acción de la luz. La inyección y el polvo para inyección deben almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegidos de la luz.

El metotrexato sódico se considera físicamente compatible con las siguientes soluciones IV y drogas: aminoácidos 4,25%/dextro-

sa 25%, dextrosa al 5% en agua, bicarbonato de sodio 0,05 M, cefalotina sódica, citarabina, 6-mercaptopurina sódica, bicarbonato de sodio y sulfato de vincristina. En las jeringas, el metotrexato es físicamente compatible con: sulfato de bleomicina, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorrubicina, fluorouracilo, furosemida, leucovorina cálcica, mitomicina, sulfato de vinblastina y sulfato de vincristina.

La información de compatibilidad es conflictiva o dependiente de factores del diluyente o de la concentración con las siguientes drogas o soluciones: heparina sódica y clorhidrato de metoclopramida. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados. Se sugiere consultar referencias especializadas o a farmacéuticos para obtener información más específica.

El metotrexato sódico se considera físicamente incompatible cuando se mezcla con las siguientes soluciones o drogas: sulfato de bleomicina (sólo como agregado IV; compatible en jeringas y conexión en Y), fluorouracilo (sólo como agregado IV; compatible en jeringas y conexión en Y), fosfato sódico de prednisolona, droperidol y clorhidrato de ranitidina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metotrexato sódico (tabletas ranuradas): 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg y 15 mg; *RheumatrexDosePack*® (STADA); *Trexal*® (Barr); genérico; (Rx).

Metotrexato sódico (inyectable): 2,5 mg/ml (como base) en frascos con 2 ml y 10 ml; frascos monodosis libres de conservantes con 2 ml, 4 ml, 8 ml, 10 ml, 20 ml y 40 ml; *Methotrexate LPF*® Sodium (Xanodyne); genérico; (Rx).

Metotrexato (polvo liofilizado para inyección, libre de conservantes): frasco monodosis con 1 g; genérico; (Rx).

METOXIFLURANO

Penthrane®

ANESTÉSICO INHALATORIO

Consideraciones al recetar

- Agente anestésico general inhalatorio empleado con poca frecuencia.
- Contraindicaciones: enfermedad hepática o renal preexistente.
- ▶ Cautela (beneficios vs riesgos): incremento del líquido cefalorraquídeo o trauma craneano, o miastenia gravis.
- ▶ Efectos adversos: posible nefrotoxicidad.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El metoxiflurano es empleado como anestésico inhalatorio. Su uso en apariencia está en retroceso debido al potencial nefrotóxico, al comienzo de acción lento (un barbitúrico de acción corta a menudo se utiliza como agente de inducción) y el tiempo de recuperación prolongado. Sin embargo, produce cierta miorrelajación y analgesia, incluso en concentraciones relativamente reducidas, y puede ser administrado sin un vaporizador de precisión, ya que se vaporiza en un máximo de alrededor de 3%

Farmacología/Acciones

Aun cuando el mecanismo exacto de los anestésicos inhalatorios no se conoce en detalle, pueden interferir en el funcionamiento neuronal cerebral actuando en la matriz lipoide de la membrana. Algunos efectos farmacológicos claves observados con el metoxiflurano comprenden: depresión nerviosa central, depresión de los centros que regulan la temperatura corporal, incremento del flujo sanguíneo cerebral, depresión respiratoria, hipotensión, vasodilatación, depresión miocárdica (menor que con el halotano) y relajación muscular.

Farmacocinética

El metoxiflurano se absorbe con rapidez desde los alvéolos, pero con un comienzo de actividad comparativamente lento. Se distribuye con rapidez en el SNC y atraviesa la placenta. Aproximadamente el 35% de una dosis es eliminada a través de los pulmones y cerca del 50% se metaboliza en el hígado; se forman cantidades importantes de fluoruro, que se excreta por vía renal.

La concentración alveolar mínima (CAM; en %) en oxígeno comunicada para el metoxiflurano en diversas especies es: perros = 0,23; gatos = 0,23; caballos = 0,22; seres humanos = 0,16. Varios factores pueden alterar la CAM (estado ácido/base, temperatura, otros depresores nerviosos centrales, edad, proceso morboso activo, etc.).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El metoxiflurano debe ser utilizado con prudencia en pacientes que presentan enfermedad hepática o renal. Debería ser administrado con cuidado (beneficios vs riesgos) en pacientes con incremento del líquido cefalorraquídeo, trauma craneano o miastenia gravis.

Efectos adversos

El efecto adverso más preocupante asociado con el metoxiflurano es el potencial nefrotóxico, en particular con procedimientos prolongados en pacientes predispuestos a tal intoxicación. Es probable que los perros con función renal normal sean menos susceptibles de sufrir este efecto que las personas, a menos que estén recibiendo al mismo tiempo otros agentes nefrotóxicos (AINE, etc).

Si bien el metoxiflurano podría ocasionar hepatotoxicidad, ésta en apariencia sucede en casos excepcionales y puede asociarse con episodios hipóxicos. De cualquier manera, debe ser utilizado con prudencia en pacientes con disfunción hepática preexistente.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los estudios no son definitivos, pero el metoxiflurano puede inducir efectos teratogénicos; otros agentes anestésicos inhalatorios pueden ser alternativas más seguras. Si el metoxiflurano es utilizado durante el parto o la cesárea, puede ser necesario el suministro de oxígeno a los recién nacidos. En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a este fármaco como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estas medicaciones deben ser empleadas con prudencia, como última medida, cuando el beneficio del tratamiento supera claramente a su amenaza.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis o las intoxicaciones agudas pueden causar depresión circulatoria e hipotensión, arritmias cardíacas, bradicardia, depresión respiratoria prolongada, delirio o crisis de hipertermia maligna.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metoxifluorano, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CLINDAMICINA, LINCOMICINA. Se deben usar con cautela con los anestésicos halogenados, ya que puede ocurrir bloqueo neuromuscular aditivo
- OTRAS DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., aminoglucósidos, anfotericina B, cisplatino, AINE, penicilamina). Debido a la posibilidad de que el metoxifluorano cause nefrotoxicidad, no debe ser usado junto con otras drogas nefrotóxicas
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES. Deben ser usados con cautela junto con los anestésicos halogenados, ya que pueden ocurrir efectos aditivos
- SUCCINILCOLINA. La administración concomitante de succinilcolina con anestésicos inhalatorios puede inducir una mayor incidencia de efectos cardíacos (bradicardia, arritmias, paro sinusal y apnea) y, en los pacientes susceptibles, también puede ocurrir una hipertermia maligna.
- SIMPATICOMIMÉTICOS (dopamina, epinefrina, norepinefrina, efedrina, metaraminol, etc.). Si bien el metoxifluorano sensibiliza al miocardio a los efectos de los simpaticomiméticos en menor medida que el halotano, las arritmias aún pueden ocurrir; se aconseja tener cuidado y controlar al paciente.

Posologías

- **CANINOSY FELINOS:**
 - a) 3% (inducción); 0,5-1,5% (mantenimiento) (Papich, 1992).
- **RUMIANTESY PORCINOS:**
 - a) Inducción 1%; mantenimiento 0,5% (Howard, 1993).

- Estado respiratorio y ventilatorio.
- Ritmo/frecuencia cardíacos, presión arterial (en particular, en pacientes "en riesgo").
- Nivel de anestesia.
- Pruebas de función renal, si la producción urinaria posoperatoria es excesiva o marcadamente reducida.

Química/Sinónimos

El metoxiflurano, un agente anestésico general inhalatorio, se presenta como un líquido móvil transparente, con olor frutal característico. Es muy poco soluble en agua y miscible con alcohol o aceite de oliva. A 20 °C, la densidad del metoxiflurano es de 1.420-1.425.

El metoxiflurano también puede ser conocido como: NSC-110432, Penthrane® y Penthrox®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Conservar a temperatura ambiente en recipientes herméticos fotorresistentes.

Proteger de la congelación. El metoxiflurano es muy soluble en goma y soda cáustica. Evitar el contacto con plásticos de PVC (cloruro de polivinilo) porque pueden ser extraídos por el metoxiflurano.

El metoxiflurano contiene un antioxidante (BHT) que puede acumularse en el vaporizador causando decoloración amarilla a parda. No emplear soluciones decoloradas. El vaporizador y mecha decolorados se pueden higienizar con éter dietilo (todo el éter debe ser removido antes de reutilizar).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metoxiflurano: botellas de 15 ml y 125 ml; Penthrane® (Abbott);

METRONIDAZOL

Flagyl®

ANTIBIÓTICO/ANTIPARASITARIO

Consideraciones al recetar

- Agente antibacteriano (anaerobios) y antiprotozoárico inyectable y oral.
- Prohibido por la FDA para su empleo en animales destinados a consumo.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad al agente o a sus derivados nitroimidazólicos. Cautela extrema: en animales muy debilitados, gestantes o lactantes; disfunción hepática.
- ▶ Efectos adversos: disturbios neurológicos, letargo, debilidad, neutropenias, hepatotoxicidad, hematuria, anorexia, náusea, vómito y diarrea.
- ▶ Puede ser un teratógeno, especialmente en la gestación temprana.

Usos/Indicaciones

Aunque no hay productos veterinarios aprobados, la droga es de amplia utilización en el tratamiento de la giardiasis canina y felina. Asimismo, se emplea en la práctica clínica de pequeños animales para el tratamiento de otros parásitos (Trichomonas y Balantidium coli), así como para el tratamiento de infecciones anaeróbicas entéricas y sistémicas.

En los caballos, el metronidazol se ha empleado clínicamente para el tratamiento de las infecciones anaeróbicas.

Farmacología/Acciones

El metronidazol es bactericida contra los microorganismos susceptibles. Su mecanismo de acción no se comprende del todo, pero es captado por las bacterias anaeróbicas donde es reducido hasta un compuesto polar no identificado. Se cree que este compuesto es responsable de la actividad antimicrobiana de la droga por afectar el ADN y la síntesis de ácidos nucleicos en la bacteria.

El metronidazol tiene actividad contra la mayoría de los anaerobios obligados incluyendo Bacteroides sp. (también B. fragilis), Fusobacterium, Veillonella, Clostridium spp, Peptococcus y Peptostreptococcus. Actinomyces, con frecuencia, es resistente al metronidazol.

El metronidazol también es tricomonacida y amebicida (acción directa). Su mecanismo de acción en la actividad antiprotozoaria no es comprendido. Tiene actividad terapéutica contra Entamoeba histolytica, Trichomonas, Giardia y Balantidium coli. Actúa principalmente contra los trofozoítos de Entamoeba, más que contra las formas enquistadas.

Por último, el metronidazol también tiene ciertas acciones inhibidoras sobre la inmunidad mediada por células.

Farmacocinética

El metronidazol se absorbe relativamente bien después de la administración oral. La biodisponibilidad oral en perros es elevada, pero variable entre pacientes, con un rango del 50-100%. En los caballos, la biodisponibilidad oral promedia el 80% (rango 57-100%). Si se administra con alimento, la absorción se incrementa en los perros, pero se retarda en las personas. Los niveles máximos se presentan dentro de la hora después de la administración.

El metronidazol es bastante lipofílico y se distribuye con rapidez y amplitud una vez absorbido. Se distribuye en la mayor parte de los tejidos y los líquidos corporales, incluyendo hueso, abscesos, sistema nervioso central (SNC) y líquido seminal. La afinidad por las proteínas plasmáticas es menor del 20% en las personas.

El metronidazol se metaboliza principalmente en el hígado, a través de diversas vías. Los metabolitos y la droga sin modificar son eliminados por orina y materia fecal. La vida media de eliminación en pacientes con función renal y hepática normal varía según la especie: personas, 6-8 horas; perros, 4-5 horas; y caballos, 2,9-4,3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El metronidazol está prohibido por la FDA para su empleo en animales destinados a consumo.

El metronidazol está contraindicado en animales con hipersensibilidad a la droga o a derivados nitroimidazólicos. También se ha recomendado no emplear la droga en animales muy debilitados, gestantes o lactantes. El metronidazol debe ser empleado con prudencia en animales con disfunción hepática. Si la droga debe ser utilizada en animales con deterioro hepático significativo, considerar la administración de sólo el 25-50% de la dosis usual.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunicados en perros comprenden disturbios neurológicos, letargo, debilidad, neutropenias, hepatotoxicidad, hematuria, anorexia, náusea, vómito y diarrea.

La toxicidad neurológica puede manifestarse después de la administración de dosis altas agudas o, con mayor frecuencia, con el tratamiento prolongado usando una dosis moderada a alta. Los signos clínicos se describen en la sección de Sobredosificación.

Seguridad en reproducción y lactancia

El potencial de teratogenicidad es algo controvertido; en algunos estudios con animales de laboratorio demostró ser teratogénico, pero en otros no lo fue. Sin embargo, a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos fetales, no debería ser administrado durante la gestación, en particular durante las primeras 3 semanas de preñez. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase B para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales no demostraron riesgo para el feto, pero no hay información adecuada en mujeres embarazadas; o los estudios en animales demostraron un efecto adverso, pero los estudios adecuados en mujeres gestantes no demostraron riesgos para el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a este fármaco como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estos medicamentos deben ser empleados con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a su amenaza.)

Debido al potencial para la tumorigenicidad, considerar medicaciones alternativas o cambiar por sustitutos lácteos en pacientes lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos de la intoxicación asociada con el metronidazol en perros y gatos incluyen anorexia, vómito, depresión, midriasis, nis-

tagmo, ataxia, inclinación de la cabeza, deficiencia de propiocepción, apoyo de nudillos, desorientación, temblores, convulsiones, bradicardia, rigidez y postura tiesa. Estos efectos pueden notarse con sobredosis agudas o en algunos animales con terapia prolongada cuando se utilizan las dosis "recomendadas". El diazepam fue utilizado con éxito para reducir los efectos neurológicos centrales asociados con la intoxicación por metronidazol; véase la monografía acerca del Diazepam o referencia de Evans, Levesque y col., para mayor información.

Las sobredosis agudas deben ser manejadas intentando limitar la absorción de la droga con los protocolos convencionales. Se debe tener mucho cuidado antes de intentar inducir el vómito en pacientes con signos neurológicos centrales, por el riesgo de aspiración. Si se observa toxicidad aguda después de un tratamiento prolongado, la droga debe ser suspendida y se implementa tratamiento de sostén y sintomático. Los signos clínicos neurológicos pueden requerir varios días antes de entrar en resolución.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben metronidazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALCOHOL. Puede inducir una reacción del tipo disulfiram (náuseas, vómitos, espasmos intestinales, etc.) cuando se administra junto con el metronidazol.
- CIMETIDINA. Puede disminuir el metabolismo del metronidazol y aumentar la posibilidad de presentación de efectos colaterales relacionados con la dosis.
- FENOBARBITAL O FENITOÍNA. Puede aumentar el metabolismo del metronidazol y disminuir, por lo tanto, sus niveles en sangre.
- WARFARINA. El metronidazol puede prolongar el tiempo de protrombina en los pacientes que estén recibiendo warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos. Evitar el uso concurrente, si es posible; de lo contrario, intensificar los controles.

Consideraciones de laboratorio

■ El metronidazol puede causar lecturas artificialmente disminuidas de AST y ALT cuando se determinan por métodos basados en la disminución de la absorbencia en U.V. (reducción de NADH en NAD).

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la giardiasis:

- a) 15-25 mg/kg oral cada 12-24 horas durante 5-7 días (Lappin, 2006b).
- b) En un comienzo, 44 mg/kg oral; luego, 22 mg/kg oral cada 8 horas durante 5 días (Todd, Paul y DiPietro, 1985).
- c) 25-65 mg/kg oral 1 vez por día durante 5-7 días (Longhofer, 1988).
- d) 30-60 mg/kg oral 1 vez por día durante 5-7 días (también para tricomoniasis) (Chiapella, 1988).

Para otras infecciones con protozoarios:

a) Entamoeba histolytica o Pentatrichomas hominis: 25 mg/kg oral cada 12 horas durante 8 días (Lappin, 2000).

Para infecciones anaeróbicas:

a) Para la meningitis bacteriana anaeróbica: 25-50 mg/kg oral cada 12 horas (Schunk, 1988).

- Para la colangitis supurativa: 25-30 mg/kg oral 2 veces por día; puede emplearse junto con cloranfenicol. El tratamiento puede ser necesario durante 4-6 semanas (Cornelius y Bjorling, 1988).
- c) Para la sepsis: 15 mg/kg IV cada 12 horas (Hardie, 2000).
- d) 44 mg/kg oral cada 12 horas (Aronson y Aucoin, 1989).
- e) Para la sepsis anaeróbica: 10 mg/kg cada 8 horas IV como infusión a velocidad constante (Tello, 2003a).

Para erradicar infecciones gástricas por Helicobacter:

- a) Empleando la combinación triple: metronidazol (15,4 mg/kg cada 8 horas), amoxicilina (11 mg/kg cada 8 horas) y subsalicilato de bismuto (*Pepto-Bismol*®; 0,22 ml/kg oral cada 4-6 horas. Administrar cada uno durante 3 semanas (Hall, 2000).
- b) Empleando la combinación triple: metronidazol (33 mg/kg una vez por día), amoxicilina (11mg/kg cada 12 horas) y sucralfato (0,25-0,5 g cada 8 horas) u omeprazol (0,66 mg/kg 1 vez por día) (Hall, 2000).

Para el tratamiento adyuvante de la enteritis plasmocítica/linfocítica:

- a) 10 mg/kg oral 3 veces por día durante 2-4 semanas (Magne, 1989).
- b) 10-30 mg/kg oral cada 8-24 horas durante 2-4 semanas en casos refractarios (Leib, Hay y Roth, 1989).

Para la enfermedad intestinal inflamatoria:

- a) Para la colitis ulcerativa en perros refractarios a otras terapias (por ej., sulfasalacina, inmunosupresores, dieta, etc.): 10-20 mg/kg oral 2 a 3 veces por día; puede ser beneficioso en el tratamiento durante 2-4 semanas de aquellos perros con colitis crónica que tienen diarrea inexplicable (Leib, 2000).
- b) Dosis inicial: 10-15 mg/kg cada 12 horas oral y luego disminuir hasta la dosis más baja que sea efectiva (Moore, 2004).
- c) 10-15 mg/kg oral cada 8-12 horas; combinar con prednisona para el manejo de casos moderados a graves (Marks, 2007b).

Para el tratamiento adyuvante de la encefalopatía hepática:

a) 20 mg/kg oral cada 8 horas (Hardy, 1989).

FELINOS:

Para el tratamiento de la giardiasis:

- a) 15-25 mg/kg oral cada 12-24 horas durante 5-7 días (Lappin, 2006b).
- b) 25 mg/kg oral cada 12 horas durante 7 días (Zoran, 2007) Para otras infecciones con protozoarios:
- a) Entamoeba histolytica o Pentatrichomas hominis: 25 mg/kg oral cada 12 horas durante 8 días (Lappin, 2000).

Para tratamiento de H. pylori:

a) Metronidazol (10-15 mg/kg 2 veces por día, oral); claritromicina (7,5 mg/kg 2 veces por día, oral); amoxicilina (20 mg/kg 2 veces por día, oral, durante 14 días (Simpson, 2003b).

Para infecciones anaeróbicas:

- a) Para sepsis: 15 mg/kg IV cada 12 horas (Hardie, 2000).
- Para el tratamiento adyuvante de alteraciones gastrointestinales:
- a) Para la enfermedad intestinal inflamatoria: en un comienzo, metronidazol 11-22 mg/kg oral 2 veces al día junto con prednisolona (1,1-2,2 mg/kg 2 veces por día durante las primeras 2-8 semanas hasta mejorar los signos clínicos). Por lo general, como mínimo se requieren varios meses de terapia con metronidazol (Taboada, 2000).
- b) Dosis inicial: 10-15 mg/kg cada 12 horas oral y luego disminuir hasta la dosis más baja que sea efectiva (Moore, 2004).

- c) Para la enfermedad intestinal inflamatoria: con un cambio de dieta a una "hipoalergénica", se puede administrar metronidazol (62,5 mg totales por gato oral 1 vez por día durante 10-20 días). Los gatos resistentes o aquellos con enfermedad grave recibirán dosis inmunosupresivas de prednisolona (1-2 mg/kg en un comienzo, 2 veces por día) (Gaschen, 2006).
- d) 10-15 mg/kg oral cada 8-12 horas; combinar con prednisona para manejar casos moderados a graves (Marks, 2007b)
- e) Para el tratamiento adyuvante de lipidosis hepática: 25-30 mg/kg oral 2 veces por día durante 2-3 semanas (no probada, pero puede ser de beneficio) (Cornelius y Bjorling, 1988).
- f) Para encefalopatía hepática: 7,5 mg/kg bucal cada 8-12 horas (Cornelius, Bartges y col., 2000).

HURONES:

Para erradicar infecciones gástricas por Helicobacter:

a) Empleando la combinación triple: metronidazol (22 mg/kg), amoxicilina (22 mg/kg) y subsalicilato de bismuto (*Pepto-Bismol*®; 17,6 mg/kg oral). Administrar cada uno durante 3-4 semanas (Hall, 2000).

Para las infecciones sensibles:

a) 10-30 mg/kg oral 1 a 2 veces por día. Muy amargo; enmascarar sabor (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para infecciones anaeróbicas: 20 mg/kg oral cada 12 horas durante 3-5 días o 40 mg/kg oral 1 vez por día; 5 mg/kg IV lento cada 12 horas (Ivey yMorrisey, 2000).
- b) Chinchillas: 10-40 mg/kg oral 1 vez por día como antimicrobiano; 50-60 mg/kg oral 2 veces por día durante 5 días como antiparasitario (Giardia), (Hayes, 2000).
- c) Chinchillas, gerbos, cobayos, hámsteres, ratones, ratas: 20-60 mg/kg oral cada 8-12 horas. Ratones: 3,5 mg/ml en agua durante 5 días. Ratas: 10-40 mg/rata oral 1 vez por día. Chinchillas, cobayos: 10-40 mg/kg oral 1 vez por día. Gerbos, hámsteres: 7,5 mg/70-90 g de peso oral cada 8 horas. Agregar sucrosa para mejorar palatabilidad (Adamcak y Otten, 2000).

EQUINOS:

Para infecciones anaeróbicas sensibles:

- a) 20-25 mg/kg oral cada 8-12 horas; para el tratamiento de la colitis debido a *Clostridium* spp, puede dosificarse a 15 mg/kg oral cada 8 horas. También puede administrarse la misma dosis por vía rectal si no se lo puede administrar por vía oral. No es común que el metronidazol se asocie con diarrea y efectos colaterales neurológicos (Bentz, 2007)
- b) 10-25 mg/kg oral 2-4 veces por día (Chaffin, 1999).
- En potrillos: 15 mg/kg oral o IV cada 6-12 horas (Brumbaugh, 1999).
- d) En potrillos con *C. perfringens*: 10-15 mg/kg oral 3 a 4 veces por día (la dosis depende de la gravedad); si el animal tiene íleo y es intolerante a la ingesta, administrar por vía IV 10 mg/kg 4 veces por día (Slovis, 2003a).
- e) Para infecciones por *L. intracellularis*: metronidazol (10-15 mg/kg oral cada 8-12 horas) con oxitetraciclina (10-18 mg/kg IV lenta cada 24 horas) o cloranfenicol (44 mg/kg oral cada 6-8 horas) (Frazer, 2007).

AVES:

Para infecciones sensibles (anaerobios):

 a) 50 mg/kg oral 1 vez por día durante 5 días (Bauck y Hoefer, 1993). b) Rátidas (no utilizadas para consumo): 20-25 mg/kg oral 2 veces por día (Jenson, 1998).

REPTILES:

a) Para infecciones anaeróbicas en la mayoría de las especies:
 150 mg/kg oral una vez; repetir en 1 semana.

Para amebas y flagelados en la mayoría de las especies: 100-275 mg/kg oral una vez; repetir en 1-2 semanas. En *Drymar-chon* spp, *Lampropeltis pyromelana y Lampropeltis zonata*: 40 mg/kg oral una vez; repetir en 2 semanas (Gauvin, 1993).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos (los propietarios deben comunicar cualquier sintomatología neurológica).

Información al cliente

 Comunicar cualquier signo clínico neurológico al veterinario (véase Sobredosificación).

Ouímica/Sinónimos

El metronidazol, un agente antibacteriano y antiprotozoario nitroimidazol sintético, se presenta como cristales o polvo cristalino blanco a amarillo pálido, con un p K_a de 2,6. Es poco soluble en agua o alcohol. El metronidazol base está disponible en el comercio como tabletas o solución para inyección IV y el clorhidrato se encuentra como polvo inyectable para reconstituir. El clorhidrato es muy soluble en agua.

El metronidazol también es conocido como: Bayer-5360, metronidazolum, SC-32642, NSC-50364, RP-8823 y SC-10295; existen muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas y el polvo para inyección deben ser conservados a temperaturas menores de 30 °C y protegidos de la luz. La formulación inyectable debe ser protegida de la luz y la congelación, y se la mantiene a temperatura ambiente.

Las recomendaciones específicas sobre la reconstitución, la dilución y la neutralización del clorhidrato en polvo para inyección se detallan en el prospecto del producto y se lo debe consultar en caso de utilizarlo. No emplear agujas con cono de aluminio para reconstituir o transferir esta droga, porque la solución puede sufrir una decoloración pardo-rojiza.

Los siguientes fármacos y soluciones son consideradas físicamente compatibles con metronidazol inyectable: sulfato de amikacina, aminofilina, carbenicilina disódica, cefazolina sódica, cefotaxima sódica, cefoxitina sódica, cefuroxima sódica, cefalotina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, fosfato de clindamicina, fosfato de disopiramida, sulfato de gentamicina, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de hidromorfona, sulfato de magnesio, clorhidrato de meperidina, sulfato de morfina, moxalactam disódico, concentrado multielectrolítico, multivitamínicos, netilmicina sulfato, penicilina G sódica y sulfato de tobramicina.

Las siguientes drogas y soluciones son consideradas físicamente incompatibles (o la información sobre compatibilidad es conflictiva) con soluciones de metronidazol inyectables: aztreonam, naftato de cefamandol y clorhidrato de dopamina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La FDA prohibe el uso de metronidazol en animales destinados a consumo.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metronidazol (tabletas): 250 mg y 500 mg; Flagyl® (Pharmacia); genérico; (Rx);

Metronidazol (cápsulas): 375 mg; Flagyl 375® (Pharmacia); genérico (Able); (Rx);

Metronidazol (tabletas de liberación extendida): 750 mg, Flagyl ER® (Pharmacia); genérico (Able); (Rx).

Metronidazol, clorhidrato de (polvo para inyección): 500 mg/frasco; Flagyl®IV (Pharmacia); (Rx).

Metronidazol (inyectable): 5 mg/ml en frascos con 100 ml y recipientes plásticos monodosis; *Flagyl*[®] I.V. (Pharmacia); genérico; (B. Braun); (Rx).

Subsalicilato de bismuto, metronidazol y clorhidrato de tetraciclina (tabletas y cápsulas combinadas): 262,4 mg de subsalicilato de bismuto, 250 mg de metronidazol y 500 mg de tetraciclina; *Helidac*® (Procter & Gamble); (Rx)

También se dispone de lociones, geles y productos vaginales.

MEXILETINA, CLORHIDRATO DE

Mexitil®

ANTIARRÍTMICO PARA USO ORAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Antiarrítmico oral con efectos similares a la lidocaína; empleado para la taquicardia ventricular y las contracciones prematuras ventriculares; a menudo es utilizado con atenolol.
- Cautela extrema: bloqueo atrioventricular de 2^{do} o 3^{er} grado preexistente (sin marcapasos) o en pacientes con shock cardiogénico.
- ▶ Cautela: insuficiencia cardíaca congestiva grave o infarto agudo de miocardio, deterioro de la función hepática, hipotensión, anormalidades conductivas intraventriculares o disfunción del nódulo sinusal, disturbios convulsivos o sensibilidad a la droga.
- ▶ Efectos adversos: anormalidades digestivas, incluyendo vómitos (administrar con las comidas). Puede producir: efectos neurológicos centrales (temblor, inestabilidad, vértigo, depresión), acortamiento de los movimientos ventilatorios, contracciones prematuras ventriculares y dolor torácico. Rara vez (comunicado en personas): convulsiones, agranulocitosis y trombocitopenia.
- Relativamente costosa (comparada con la quinidina o la procainamida).
- ▶ Interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

La mexiletina puede ser de utilidad para tratar algunas arritmias ventriculares, incluyendo contracciones prematuras ventriculares y taquicardia ventricular en pequeños animales. Las taquicardias ventriculares que responden a la lidocaína suelen tambien hacerlo a la mexiletina, aunque no siempre. La mexiletina puede tener menos efectos cardiodepresores y parece tener menos efectos adversos que la procainamida o la quinidina, pero es mucho más onerosa.

La mexiletina puede ser útil para el tratamiento de ciertas miopatías en perros, como miotonía congénita (más estudiada en los Schnauzer miniatura y en los Chow chow) y la miocimia en el Jack Russell terrier.

Farmacología/Acciones

La mexiletina es considerada un antiarrítmico clase IB y tiene un mecanismo de acción similar a la lidocaína. Inhibe la corriente sódica de ingreso (canal sódico rápido), y disminuye así el incremento del potencial de acción, fase 0. En las fibras de Purkinje, la automaticidad disminuye, el potencial de acción se acorta y, en menor medida, declina el período refractario efectivo. Por lo regular, la conducción no se afecta, pero puede retardarse en pacientes con anormalidades conductivas preexistentes.

Farmacocinética

La mexiletina se absorbe relativamente bien desde el intestino y tiene un efecto de primer paso reducido. En las personas, se une en grado moderado a las proteínas plasmáticas (60-75%) y se metaboliza en el hígado hasta metabolitos inactivos; tiene una vida media de eliminación de casi 10-12 horas. La vida media pueden incrementar en forma significativa en pacientes con enfermedad hepática moderada a grave o en aquellos que tienen un volumen minuto muy disminuido. La vida media puede estar algo prolongada en los pacientes con enfermedad renal pronunciada o después de un infarto agudo de miocardio.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La mexiletina debería ser empleada con prudencia extrema en pacientes con bloqueo atrioventricular de 2^{do} o 3^{er} grado preexistente (sin marcapasos) o en animales con shock cardiogénico. Para las siguientes condiciones, sólo debería emplearse cuando los beneficios superan los riesgos: insuficiencia cardíaca congestiva grave o infarto agudo de miocardio, deterioro de la función hepática, hipotensión, anormalidades conductivas intraventriculares o disfunción del nódulo sinusal, desórdenes convulsivos o sensibilidad a la droga.

Efectos adversos

El efecto adverso más probable en los animales es el malestar del tracto digestivo, incluyendo vómitos. La administración con el alimento puede superar este inconveniente. En las personas se han descrito efectos neurológicos centrales (temblor, inestabilidad, vértigo, depresión), acortamiento de los movimientos ventilatorios, contracciones prematuras ventriculares y dolor torácico. Rara vez (comunicado en personas) pueden presentarse convulsiones, agranulocitosis y trombocitopenia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los estudios en animales de laboratorio no demostraron teratogenicidad. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para su empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Como la mexiletina es secretada en la leche, se ha recomendado utilizar un sustituto lácteo si la madre es medicada.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La toxicidad asociada con sobredosis puede ser significativa. En informes de casos de medicina humana se ha notado que los signos neurológicos centrales siempre preceden a los cardiovasculares. El tratamiento debe consistir en protocolos de vaciamiento gastrointestinal cuando se indiquen, acidificación de la orina para acrecentar la excreción urinaria y terapia de

sostén. La atropina puede ser de utilidad si hay hipotensión o bradicardia.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben mexiletina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS (con aluminio-magnesio). Pueden enlentecer la absorción de la mexiletina.
- ATROPINA. Puede reducir la velocidad de absorción oral.
- CIMETIDINA. Puede aumentar o disminuir los niveles en sangre de la mexiletina.
- GRISEOFULVINA. Puede acelerar el metabolismo de la mexiletina.
- LIDOCAÍNA. Puede causar efectos adversos aditivos.
- METOCLOPRAMIDA. Puede acelerar la absorción de la mexiletina.
- OPIÁCEOS. Puede enlentecer la absorción de la mexiletina.
- FENOBARBITAL, PRIMIDONA, FENITOÍNA. Pueden acelerar el metabolismo de la mexiletina.
- RIFAMPINA. Puede acelerar el metabolismo de la mexiletina.
- TEOFILINA (aminofilina). Su metabolismo puede estar reducido por la mexiletina y conducir, así, a una toxicidad con teofilina.
- ACIDIFICANTES URINARIOS (por ej., metionina, cloruro de amonio, fosfato de potasio, fosfato de sodio). Pueden acelerar la excreción renal de mexiletina.
- ALCALINIZANTES URINARIOS (por ej., citratos, bicarbonato, inhibidores de la anhidrasa carbónica). Pueden reducir la excreción urinaria de mexiletina.

Consideraciones de laboratorio

Algunas personas (1-3%) tuvieron valores de AST de 3 veces o más por encima del límite superior normal. Esto se considera un efecto transitorio y asintomático.

Posologias

CANINOS:

Para tratar o colaborar en el tratamiento de las arritmias ventriculares:

- a) 5-8 mg/kg oral cada 8 horas (Fox, 2003a).
- b) 4-10 mg/kg cada 8 horas, oral (Hogan, 2004).
- c) Para los Boxer con arritmias ventriculares: mexiletina a 5-7,5 mg/kg, 3 veces por día, con sotalol a 1,5-3 mg/kg 2 veces por día fue exitoso en 7/8 perros tratados en el estudio, pero requiere más investigación (Prosek, Estrada y col., 2006)
- d) 4-8 mg/kg oral cada 8 horas, combinada con atenolol (0,5 mg/kg oral cada 12-24 horas) (Moise, 2000).
- e) Para la cardiomiopatía arrítmica familiar del Boxer: 5-8 mg/kg cada 8 horas, oral, con atenolol a 12,5 mg totales cada 12 horas (Meurs, 2003).
- f) 5-6 mg/kg oral cada 8 horas; siempre dar con alimento, para evitar náuseas (Meurs, 2006a).

Para el tratamiento de la miotonía congénita (más estudiada en Chow chow y Schnauzer miniatura) o miocimia en Jack Russell terrier:

a) 8,3 mg/kg oral cada 8 horas (Lorenz, 2007).

Controles

 En las personas, las concentraciones plasmáticas terapéuticas son de: 0,5-2 μg/ml. Se puede notar toxicidad en niveles terapéuticos.

- ECG.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Administrar con alimento, si el animal experimenta anorexia o vómito.
- Insistir en el cumplimiento con la terapia prescripta.

Ouimica/Sinónimos

El clorhidrato de mexiletina, un antiarrítmico de clase IB, se presenta como un polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro. Es completamente soluble en agua.

La mexiletina también puede ser conocida como: Ko-1173, mexiletini hydrochloridum, *Mexilen®*, *Mexitil®*, *Mexitilen®*, *Myovek®* y *Ritalmex®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas deben ser almacenadas en recipientes herméticos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Mexiletina (cápsulas): 150 mg, 200 mg y 250 mg; Mexitil® (Boehringer Ingelheim); (Rx).

MIBOLERONA

Cheque® Drops

ANDRÓGENO/ANABÓLICO

Consideraciones al recetar

- ▶ La disponibilidad es un punto que se debe considerar; en la actualidad es una sustancia controlada en los EE. UU.
- ▶ Agente androgénico, anabólico, antigonadotrópico empleado para suprimir el estro, tratar la seudociesis (falsa preñez) o la galactorrea profusa en caninos.
- ▶ Contraindicaciones: adenoma o adenocarcinoma perianales u otras neoplasias dependientes de andrógenos, perras gestantes o lactantes, enfermedad hepática o renal presente o pasada. El fabricante también recomienda no utilizar la droga en el Terrier de Bedlington.
- ▶ NO debe prescribirse para felinos.
- ▶ Efectos adversos: hembras prepúberes: cierre epifisario prematuro, agrandamiento del clítoris y vaginitis; perras adultas: leve hipertrofia del clítoris, vulvovaginitis, incremento del olor corporal, comportamiento anormal, incontinencia urinaria, profundización de la voz, comportamiento de monta, aumento de síntomas de seborrea oleosa, epifora (lagrimeo), cambios hepáticos (cuerpos hialinos intranucleares) e incremento del peso renal (sin patología), disfunción hepática (rara).

Usos/Indicaciones

El producto *Cheque*® *Drops* está indicado "para la prevención del estro (celo), principalmente en perras adultas no destinadas para fines reproductivos". En los ensayos clínicos, tuvo una eficacia del 90% en la supresión del estro.

Aunque no aprobada, la mibolerona en dosis de 50 µg/día impedirá el estro en la gata, pero en general no se la recomienda debido al índice terapéutico muy estrecho de la droga en esta especie (véanse las secciones Efectos adversos y Sobredosificación para mayor información).

Farmacología/Acciones

La mibolerona actúa bloqueando la liberación de la hormona luteinizante (LH) desde la pituitaria anterior mediante un mecanismo de retroalimentación negativa. Debido a la ausencia de LH, los folículos se desarrollan hasta cierto punto, pero no madurarán y, por ello, no hay ovulación ni emergencia de cuerpos lúteos. El resultado neto es la supresión del ciclo estral si la droga es administrada antes (hasta 30 días) del comienzo del proestro. Después de suspender la droga, el siguiente estro puede ocurrir dentro de 7-200 días (promedio 70 días).

Farmacocinética

La mibolerona se absorbe bien desde el intestino después de la administración oral y se metaboliza con rapidez en el hígado, con la producción de hasta más de 10 metabolitos diferentes. Parecería que la excreción se divide por igual entre la orina y la materia fecal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La mibolerona está contraindicada en perras con adenoma o adenocarcinoma perianales u otras neoplasias dependientes de andrógenos. Asimismo está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática o renal (activa o pasada). El fabricante también recomienda no utilizar la droga en los Terrier de Bedlington.

Efectos adversos

Las perras inmaduras pueden ser más proclives a experimentar reacciones adversas que las maduras. En las hembras prepúberes, la mibolerona puede inducir cierre epifisario prematuro, agrandamiento del clítoris y vaginitis. Los efectos adversos que pueden identificarse en la perra adulta abarcan hipertrofia del clítoris leve (puede ser parcialmente reversible), vulvovaginitis, incremento del olor corporal, comportamiento anormal, incontinencia urinaria, profundización de la voz, comportamiento de monta, aumento de signos clínicos de seborrea oleosa, epífora (lagrimeo), cambios hepáticos (cuerpos hialinos intranucleares) e incremento del peso renal (sin patología). Aunque ha sido comunicada, la disfunción hepática franca se considera de muy baja tasa de presentación en caninos. Con la excepción de una hipertrofia leve residual del clítoris, los efectos adversos en general resolverán luego de suspender la administración del medicamento.

En gatos, las dosis de 60 μg/día causaron disfunción hepática y 120 μg/día indujeron la muerte. Otros efectos adversos que se han reconocido en felinos incluyen hipertrofia del clítoris, disfunción tiroidea, formación de hueso clitoriano, engrosamiento dérmico cervical y disfunción pancreática.

Seguridad en reproducción y lactancia

La mibolerona no debe ser utilizada en perras gestantes, porque inducirá masculinización de los fetos femeninos. Las alteraciones observadas pueden incluir cambios en la permeabilidad vaginal, múltiples orificios uretrales en la vagina, estructura seudopeneana en lugar de un clítoris, formación de estructuras testiculares y co-

lectas en vagina y útero. Como puede inhibir la lactación, no debería ser utilizada en perras lactantes.

El fabricante recomienda suspender el producto después de 24 meses de administración. No debería utilizarse para intentar acortar un período estral o en perras antes de su primer celo.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Se han llevado a cabo muchos estudios toxicológicos en perros. La droga no causó muerte en dosis de hasta 30.000 µg/kg/día cuando se administró en Beagles durante 28 días. Para una descripción más detallada de la toxicología de la droga, el lector debe consultar el prospecto del producto Cheque® Drops.

En el gato, una dosis de apenas 120 µg/día produjo mortalidad.

Interacciones medicamentosas

Se ha documentado el aumento de la actividad convulsiva en un perro después de recibir mibolerona, el cual había sido controlado previamente con fenitoína. Por lo general, no se la debe usar en forma concurrente con progestágenos o estrógenos.

Consideraciones de laboratorio

■ La mibolerona ha causado disfunción tiroidea en felinos.

Posologías

CANINOS:

Para la supresión del estro (el tratamiento debe comenzar como mínimo 30 días antes del proestro):

a) Perras que pesan:

0,5-11 kg: 30 µg (0,3 ml) oral por día.

12-22 kg: 60 µg (0,6 ml) oral por día.

23-45 kg: 120 µg (1,2 ml) oral por día.

45 kg o más: 180 μg (1,8 ml) oral por día.

Ovejero alemán o sus cruzas: 180 µg (1,8 ml) oral por día: cualquiera sea el peso (Prospecto del producto; Cheque® Drops - Upjohn).

b) Si la perra entra en celo después de recibir la droga durante 30 o más días, suspender la administración y confirmar que el animal no está preñado, antes de reasumir el tratamiento. Si hubo cumplimiento del propietario, incrementar la dosis en un 20-50%(Woody, 1988; Burke, 1985).

Para la seudociesis (falsa preñez):

- a) Emplear 10 veces las dosis antes mencionadas para suprimir el estro, oral, 1 vez por día, durante 5 días (Barton y Wolf, 1988).
- b) 16 μg/kg oral 1 vez por día, durante 5 días (Concannon,

Para la hiperplasia endometrial quística:

- a) 30 μg/12 kg oral por día durante 6 meses (Fontbonne, 2006) Para el tratamiento de la galactorrea profusa:
- a) 8-18 μg/kg oral 1 vez por día durante 5 días. Al suspenderla, la prolactina puede liberarse y reaparecer la galactorrea (Olson y Olson, 1986).

ADVERTENCIA: debido al muy bajo margen de seguridad con esta droga en los gatos, no se puede recomendar su uso en esta especie.

Controles

- Signos clínicos de estro.
- Pruebas de función hepática (basal, anual, según se necesite).
- Examen físico de los genitales.

Información al cliente

■ Es necesario recalcar que el cumplimiento de la dosificación y las instrucciones sobre la administración son fundamentales para que este agente resulte eficaz.

Química/Sinónimos

La mibolerona es un 19-noresteroide antigonadotrópico, anabólico, androgénico, no progestacional que se presenta como un sólido cristalino blanco.

La mibolerona también puede ser conocida como: dimetilnortestosterona, NSC-72260 y U-10997.

Almacenamiento/Estabilidad

El fabricante (Upjohn) destaca que el compuesto en Cheque® Drops es estable bajo condiciones y temperaturas ordinarias.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Al parecer, ya no se comercializan más las preparaciones con mibolerona. Esta droga puede estar disponible en farmacias magistrales. En la actualidad es una droga categorizada como sustancia controlada clase III en los EE.UU.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

MICOFENOLATO MOFETIL

Celicept®, MMF

INMUNOSUPRESOR

Consideraciones el recetar

- Droga inmunosupresora que puede ser útil para el tratamiento de los perros con anemia hemolítica inmunomediada, glomerulonefritis, miastenia gravis, pénfigo foliáceo o enfermedad intestinal inflamatoria; podría ser beneficiosa en los gatos, pero no se ha encontrado información sobre seguridad
- Muy poca experiencia en medicina veterinaria.
- Los efectos gastrointestinales (diarrea, vómitos, anorexia) son los que tienen más probabilidades de presentarse y pueden ser graves.
- ▶ El tratamiento puede ser muy costoso.

Usos/Indicaciones

Si bien ha habido muy poca experiencia con el uso del micofenolato en medicina veterinaria, podría ser útil en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes, incluyendo anemia hemolítica inmunomediada, miastenia gravis, glomerulonefritis y pénfigo foliáceo. Aunque el micofenolato ha sido sugerido para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria canina, los principales efectos colaterales en los perros son gastritis, diarrea e inflamación intestinal. El micofenolato también ha sido usado en los protocolos para evitar los rechazos al transplante de órganos en animales.

En las personas, aunque es usado de manera extrarrótulo para muchas enfermedades autoinmunes, la droga sólo está autorizada para prevenir el rechazo de un transplante.

Farmacología/Acciones

El micofenolato mofetil es una prodroga que debe ser convertida (hidrolizada) in vivo a ácido micofenólico para que sea farmacológicamente activa. El ácido micofenólico inhibe en forma no competitiva, pero reversible, la inosina monofosfato deshidrogenasa. Ésta es una enzima que limita la velocidad de la síntesis de novo de los nucléotidos guanosina. Como las células T y B dependen de la síntesis de novo de las purinas (por ej., la guanosina), y a diferencia de otras células no pueden usar vías de salvataje, las respuestas proliferativas de las células T y B están inhibidas y se suprime la formación de anticuerpos por parte de las células B. Por medio de estos efectos, el ácido micofenólico puede inhibir el reclutamiento de linfocitos hacia un área inflamatoria y hacia tejidos transplantados.

Farmacocinética

Después de la administración oral, el micofenolato mofetil es absorbido pero los limitados estudios de biodisponibilidad en perros han mostrado una amplia variación entre pacientes y entre dosis. Un estudio llevado a cabo en un perro, mostró una biodisponibilidad del 54%, 65% y 87% después de dosis de 10, 15 y 20 mg/kg (Lupu. McCune y col., 2006). En las personas, la biodisponibilidad oral está en un promedio del 94%; la presencia de alimento reduce el nivel máximo de ácido micofenólico hasta en un 40%. Después de ser absorbido, el micofenolato mofetil es rápidamente hidrolizado a ácido micofenólico.

En un estudio realizado en perros comparando los parámetros farmacocinéticos del ácido micofenólico con sus efectos farmacodinámicos sobre la actividad de la inosina monofosfato deshidrogenasa en los linfocitos (Langman, Shapiro y col., 1996), el volumen de distribución en estado estable fue aproximadamente 5 L/kg, pero hubo una amplia variabilidad entre pacientes (± 4,5). La vida media de eliminación para el ácido micofenálico fue 8 horas, aproximadamente (± 4 horas). El ácido micofenólico se excreta principalmente por orina, como droga sin cambios (alrededor del 5%) y como metabolito glucurónido (aproximadamente en un 90%). En este estudio, los autores concluyeron que el perfil farmacocinético/farmacodinámico del micofenolato mofetil en perros sugiere que un esquema de dosificación a intervalos de 8 horas sería el requerido para la optimización de la eficacia inmunosupresiva.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No usar en pacientes con reacciones de hipersensibilidad documentadas al micofenolato. Los pacientes con grave disfunción renal pueden requerir un ajuste de la dosis.

El micofenolato IV debe ser administrado en no menos de 2 horas; no se lo debe suministrar en bolo IV ni como infusión IV rápida.

Para las personas, el micofenolato tiene una "caja negra" que advierte acerca del posible aumento de riesgo de linfoma asociado con su uso.

Efectos adversos

Debido al limitado número de pacientes veterinarios que han recibido esta droga, el perfil de efectos adversos no está bien establecido. Los principales efectos adversos informados en los perros incluyen, hasta aquí, diarrea, vómitos, anorexia, letargia/reducción de la actividad, linfopenia y aumento de la tasa de infecciones dérmicas. Debido a las acciones inmunosupresivas de la droga, es posible una mayor incidencia de infección sistémica y enfermedades malignas.

Un estudio (Chanda, Sellin y col., 2002) que comparó los

efectos adversos en caninos de las cápsulas de micofenolato mofetil y las tabletas con cobertura entérica de micofenolato de sodio mostró porcentajes de presentación y gravedad significativamente mayores de diarrea, pérdida de peso e hipoactividad en los perros que habían recibido la sal sódica (tabletas con cobertura entérica).

En las personas, los efectos adversos más comunes incluyen alteraciones gastrointestinales (constipación, diarrea, náuseas, vómitos) y dolor de cabeza. Hipertensión y edema periférico son hallazgos en alrededor del 30% de los pacientes. La leucopenia fue documentada en el 25-45% de los pacientes que tomaron el medicamento. Otros efectos que pueden ocurrir con menor frecuencia incluyen: sangrado gastrointestinal, grave neutropenia, tos, confusión, temblores, infecciones y linfoma maligno (0,4-1 %).

Seguridad en reproducción y lactancia

En dosis significativamente más bajas que la usada en las personas, se observó un aumento de las resorciones y malformaciones en conejos y ratas; se recomienda evitar el uso de la droga, si es posible, durante la preñez.

El ácido micofenólico se distribuye en la leche de la rata. No se sabe si su uso es seguro durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En estudios de toxicidad aguda por administración oral en ratones y monos, no se presentaron muertes en dosis de hasta 4000 mg/kg y 1000 mg/kg, respectivamente. En los pequeños animales, se podría esperar la presentación de disturbios gastrointestinales. Aplicar un tratamiento de sostén, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo micofenolato mofetil, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ACICLOVIR. Aumento de la concentración sérica de aciclovir y del glucurónido fenólico del ácido micofenólico.
- ANTIÁCIDOS (que contengan aluminio o magnesio). Disminuyen la absorción de micofenolato; separar la administración de ambos productos por no menos de 2 horas.
- ASPIRINA (u otros salicilatos). Podrían aumentar las concentraciones del ácido micofenólico libre.
- AZATIOPRINA. Aumenta el riesgo de mielosupresión; en las personas no se recomienda el uso conjunto de estas drogas.
- HIERRO (oral). Disminuye la absorción del micofenolato; separar la administración de ambos productos por no menos de 2 horas.
- PROBENECIDA. Podría aumentar los niveles séricos de ácido micofenólico y del glucurónido fenólico del ácido micofenólico.
- VACUNAS A VIRUS VIVOS. Pueden ser menos efectivas; evitar su uso.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna de interés.

Posologías

CANINOS:

a) Para la anemia hemolítica inmunomediada: 12-17 mg/kg oral 1 vez por día, o dividido en 2 tomas diarias. Darlo junto con prednisolona (a 2 mg/kg cada 12-24 horas). Los perros de este estudio también recibieron ranitidina y sucralfato (Nielsen, Niessen y col., 2005).

- b) El uso limitado ha mostrado una respuesta beneficiosa en perros con anemia hemolítica inmunomediada, miastenia gravis o glomerulonefritis: 12-17 mg/kg oral 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias. Darlo junto con prednisolona (a 2,2 mg/kg cada 12-24 horas) (Macintire, 2006d).
- c) Para el tratamiento adyuvante de la glomerulonefritis: 10-20 mg/kg oral cada 12 horas. El tratamiento inmunosupresivo es controvertido. Otras drogas inmunosupresivas sugeridas incluyen: glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina y ciclosporina. Se recomienda probar la terapia con una sola droga durante 3-4 semanas. (Labato, 2006).
- d) Para el pénfigo foliáceo: 22-39 mg/kg/día dividido en 3 tomas diarias. La tasa de éxito (uso limitado) es del 50%; la mayoría de los perros requieren glucocorticoides para controlar los signos (Rosenkrantz, 2004).
- e) Para el pénfigo foliáceo: 15 mg/kg oral 2 veces por día. La dosis es anecdótica en estos momentos. Parece ser bien tolerado (Morris, 2004).

Controles

- Eficacia.
- Hemograma completo, función renal y hepática, electrólitos séricos: datos basales y controles periódicos (la frecuencia depende de la razón por la cual se hace el tratamiento).
- Efectos gastrointestinales (peso, informes del cliente).

Información al cliente

- Es preferible suministrarlo con el estómago vacío; si se presentan vómitos o falta de apetito, dar el medicamento con alimento para ver si así mejora.
- Debido a que esta droga puede causar defectos en el parto, los fabricantes recomiendan que las tabletas o las cápsulas no sean aplastadas, partidas, ni abiertas.
- Si la diarrea persiste o es grave, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

El micofenolato mofetil se presenta como polvo cristalino blanco o casi blanco; es casi insoluble en agua y casi insoluble en alcohol.

También se conoce como: RS-61443 o MMF. Las marcas comerciales internacionales incluyen: *CellCept®*, *Cellmune®*, *Imuxgen®*, *Munotras®*, *Mycept®*, *Myfortic®* y *Refrat®*.

Almacenamiento/Compatibilidad

Las tabletas y las cápsulas de micofenolato mofetil deben ser almacenadas a 15-30 °C y protegidas de la luz.

El producto en polvo para suspensión oral debe conservarse a 15-30 °C (preferiblemente a 25 °C). Una vez reconsitutido con 94 ml de agua, se lo puede almacenar a temperatura ambiente o en la heladera; no congelar. La droga no usada debe desecharse después de 60 días.

El producto inyectable debe guardarse a 15-30 °C (preferiblemente a 25 °C). Cada frasco debe ser reconstituido con 14 ml de dextrosa al 5%, alcanzando un volumen final de 15 ml aproximadamente. Agitar con suavidad para disolver el polvo. Para la administración IV en las personas, los fabricantes recomiendan una mayor dilución con dextrosa al 5% hasta lograr una concentración de 6 mg/ml. Esto se lograría agregando 70 ml de dextrosa al 5% por cada frasco. El micofenolato inyectable no debe ser mezclado ni suministrado con otros medicamentos o diluyentes. Se recomienda administrarlo dentro de las 6 horas de haber hecho la dilución. La droga debe ser administrada en un período no infe-

rior a 2 horas y no debe suministrarse como bolo IV ni como infusión IV rápida.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Micofenolato mofetil (cápsulas): 250 mg; CellCept® (Roche); (Rx).

Micofenolato mofetil (tabletas) 500 mg; *CellCept*® (Roche); (Rx). Micofenolato mofetil (polvo para supensión oral): 200 mg/ml en frascos de 225 ml; *CellCept*® (Roche); (Rx).

Micofenolato mofetil (polvo liofilizado para inyección): 500 mg en frascos de 20 ml; CellCept® (Roche); (Rx).

También está disponible el micofenolato como sal sódica en tabletas de liberación demorada para uso oral de 180 mg y 360 mg. El nombre comercial es *Myfortic*[®] (Novartis); (Rx). No parece que esta formulación sea de utilidad para los pacientes veterinarios.

MIDAZOLAM, CLORHIDRATO DE

Versed®

BENZODIACEPINA PARA USO PARENTERAL

Consideraciones al recetar

- Benzodiacepina inyectable utilizada principalmente como premedicación; a diferencia del diazepam, puede ser administrada por vía IM
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a las benzodiacepinas, glaucoma agudo de ángulo cerrado. Cautela: enfermedad hepática o renal y en pacientes debilitados o gerontes, y en aquellos en coma, shock o con depresión respiratoria significativa.
- Efectos adversos: el de mayor preocupación es la posibilidad de depresión respiratoria.
- ▶ Evitar la inyección intracarotídea.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

En pacientes veterinarios, el midazolam se utiliza sobre todo como premedicación para la anestesia general. Por sí solo, no parece proporcionar sedación predecible en los animales. Los pacientes pueden exhibir sedación o disforia y excitación. Los gatos pueden ser más proclives a la "excitación" que los perros. Cuando se utiliza en combinación con otros fármacos (opioides o ketamina), el midazolam proporciona una sedación más predecible.

Este fármaco también resulta beneficioso para el tratamiento del estado epiléptico cuando se administra por vía IV o IM (no vía rectal). En las personas, el midazolam reduce la incidencia de reacciones "fantasiosas" y los incrementos de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca producidos por la ketamina.

Cuando se compara con los agentes de inducción tiobarbitúricos (por ej., tiamilal, tiopental), el midazolam tiene menos efectos depresores cardiopulmonares, es hidrosoluble, puede mezclarse con otros fármacos y no tiende a acumularse en el cuerpo luego de dosis repetidas.

Farmacología/Acciones

El midazolam exhibe acciones farmacológicas similares a las de otras benzodiacepinas. Este grupo de drogas deprime los niveles subcorticales (principalmente el sistema límbico, el tálamo y el hipotálamo) del SNC y produce, de esta forma, los efectos ansiolíticos, sedantes, relajantes del músculo esquelético y anticonvulsivos. El mecanismo exacto de acción es desconocido, pero se han postulado mecanismos que incluyen: antagonismo de la serotonina, aumento de la liberación y/o de la facilitación de la actividad del ácido gamma aminobutírico (GABA) y disminución de la liberación o recaptación de la acetilcolina en el SNC. Se han localizado receptores específicos para las benzodiacepinas en el cerebro, los riñones, el hígado, los pulmones y el corazón de los mamíferos. En ninguna de las especies estudiadas se encontraron receptores en la sustancia blanca.

Sus particulares características de solubilidad (el producto inyectable es hidrosoluble, pero liposoluble a pH corporal) le otorgan un comienzo de acción acelerado después de ser inyectado. Comparado con el diazepam, el midazolam tiene aproximadamente el doble de afinidad por los receptores para benzodiacepinas, la potencia es de casi el triple, el comienzo de acción es más rápido y la duración de efecto más corta.

Farmacocinética

Después de la inyección IM, el midazolam es absorbido con rapidez y casi en forma completa (91%). Aunque no hay productos orales, el midazolam se absorbe bien luego de la administración oral, pero debido a un rápido efecto de primer paso, decae la biodisponibilidad (31-72%). El comienzo de acción con la administración IV es muy rápido debido a su elevada lipofilicidad. En las personas, la pérdida del reflejo de parpadeo o conteo se presenta dentro de los 30-97 segundos de la administración.

La droga tiene alta afinidad proteica (94-97%) y atraviesa la barrera hematoencefálica con rapidez. Dado que sólo la droga libre alcanza al sistema nervioso central (SNC), los cambios en las concentraciones de proteínas plasmáticas y la resultante unión pueden alterar bastante la respuesta a una dosis determinada.

El midazolam se metaboliza en el hígado, principalmente mediante oxidación microsomal. Se forma un metabolito activo (alfa-hidroximidazolam), pero debido a su vida media muy corta e inferior actividad farmacológica, es probable que tenga efectos clínicos despreciables. La vida media sérica y la duración de actividad del midazolam en las personas son considerablemente más cortas que con el diazepam. La vida media de eliminación en los perros fue 77 minutos; en las personas fue de 2 horas, aproximadamente (vs 30 horas para el diazepam).

En los perros, la biodisponibilidad rectal del midazolam es mínima y esta vía no posee utilidad clínica.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante describe las siguientes contraindicaciones para su empleo en personas: hipersensibilidad a las benzodiacepinas o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Asimismo, se deben evitar las inyecciones en la arteria carótida.

Se debe emplear con cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal y en animales debilitados o gerontes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva pueden eliminar la droga con mayor lentitud. Debe ser administrada con mucha prudencia en pacientes en coma, shock o que experimentan depresión respiratoria notorio.

Cuando se emplea solo, no posee efectos significativos sobre la función cardiorrespiratoria, los cuales se evidencian si se combina con otros agentes. El aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial se presentan durante el uso combinado con ketamina. Si tal combinación es empleada luego de la administración de un opioide, tales efectos pueden ser amortiguados. Si el isoflurano será utilizado como anestésico general, emplear ketamina/midazolam con cuidado, porque es factible la presentación de bradicardia, hipotensión y reducción del volumen minuto.

Las combinaciones midazolam/opioides pueden inducir menor depresión cardiovascular, pero mayor depresión respiratoria que la administración de acepromacina/opioides.

El midazolam y el butorfanol utilizados durante la anestesia con isoflurano pueden disminuir la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y acrecentar la depresión respiratoria.

Efectos adversos

Pocos efectos adversos fueron comunicados en las personas tratados con midazolam.

Los inconvenientes más frecuentes se produjeron con la frecuencia respiratoria o cardíaca y la presión arterial. Se informó depresión respiratoria en pacientes que recibieron narcóticos o que tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los siguientes efectos adversos fueron comunicados en más del 1%, pero menos del 5%, de los pacientes medicados con midazolam: dolor en el sitio de inyección, irritación local, cefaleas, náuseas, vómitos e hipo.

La principal preocupación en los pacientes veterinarios es la posibilidad de la depresión respiratoria.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aun cuando el midazolam no ha demostrado causar anormalidades fetales en las personas, otras benzodiacepinas fueron incriminadas en la producción de anomalías congénitas si se administran durante el primer trimestre del embarazo. Los hijos de madres medicadas con dosis altas de benzodiacepinas muy poco antes del parto experimentaron apnea, deterioro en la respuesta metabólica al frío, dificultades alimentarias, hiperbilirrubinemia, hipotonía, etc. Se presentaron síntomas de abstinencia en infantes cuyas madres consumieron benzodiacepinas por tiempo prolongado durante la gestación. La importancia veterinaria de estos efectos es incierta, pero el empleo de estos fármacos durante el primer tercio de la gestación sólo debería ocurrir cuando los beneficios claramente superan a los riesgos asociados con su uso. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase D para su empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero a pesar de ello los posibles beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante.)

El midazolam se distribuye en la leche y puede ocasionar efectos neurológicos centrales en los neonatos lactantes. Tener cautela cuando se lo prescribe en madres lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En la actualidad la información es muy limitada. La $\rm DL_{50}$ IV en ratones ha sido 86 mg/kg. Se sugirió que las sobredosis accidentales deben ser manejadas con terapia de sostén, similar al diazepam. El flumazenil podría ser empleado para antagonizar los efectos del midazolam, pero debido a la corta duración de los efectos de éste y el elevado costo de aquél, la terapia de sostén puede ser más conveniente, excepto en casos de sobredosis masivas.

Interacciones medicamentosas

Véase lo expuesto en Contraindicaciones/Precauciones para el empleo prequirúrgico de midazolam con otros agentes en pequeños animales. Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben midazolam, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS INHALATORIOS. El midazolam puede disminuir las dosis requeridas.
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, itraconazol, fluconazol). Pueden aumentar los niveles de midazolam.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (diltiazem, verapamilo). Pueden aumentar los niveles de midazolam.
- CIMETIDINA. Puede aumentar los niveles de midazolam.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria.
- MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina). Puede aumentar los niveles de midazolam.
- OPIÁCEOS. Pueden aumentar los efectos hipnóticos del midazolam y se ha documentado hipotensión cuando se la usa con meperidina.
- FENOBARBITAL. Puede disminuir los niveles máximos y el área bajo la curva del midazolam.
- RIFAMPINA. Puede disminuir el nivel máximo y el área bajo la curva del midazolam.
- TIOPENTAL. El midazolam puede disminuir la dosis requerida.

Posologías

■ CANINOS:

Como agente preoperatorio:

- a) 0,2-0,4 mg/kg IM o IV, con un opioide como hidromorfona (0,1 mg/kg IV o 0,2 mg/kg IM) (Day, 2002).
- b) 0,1-0,3 mg/kg; puede emplearse en combinación con ketamina en mezcla 50:50 (volumen/volumen) en dosis de 1 ml/9,1 kg, equivalente a una dosis de 0,28 mg/kg de midazolam y 5,5 mg/kg de ketamina (Reed, 2002).
- c) 0,1-0,5 mg/kg IV (Hellyer, 2005b).

Para el estado epiléptico:

- a) 0,25 mg/kg IV (Knipe, 2006b).
- b) 0,2-0,4 mg/kg IV o IM (no por vía rectal); puede repetirse una vez (Hopper, 2006a).

FELINOS:

Como agente preoperatorio:

- a) 0,2-0,4 mg/kg IM o IV, con un opioide como hidromorfona (0,1 mg/kg IV o 0,2 mg/kg IM) (Day, 2002).
- b) 0,05-0,5 mg/kg; una dosis de 0,3 mg/kg es más efectiva cuando se mezcla con ketamina para permitir la intubación. Puede emplearse en combinación con ketamina en mezcla 50:50 (volumen/volumen) en dosis de 1 ml/9,1 kg, equivalente a una dosis de 0,28 mg/kg de midazolam y 5,5 mg/kg de ketamina (Reed, 2002).
- b) 0,1-0,5 mg/kg IV (Hellyer, 2005b).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: como tranquilizante (para incrementar la relajación de animales con anestesia superficial y facilitar la intubación endotraqueal): 1 mg/kg IV según se necesite (Huerkamp, 1995).
- b) Conejos: 1-2 mg/kg IM, IV (Ivey y Morrisey, 2000).
- c) Hámsteres, gerbos, ratones, ratas, cobayos, chinchillas: 1-2 mg/kg IM (Adamcak y Otten, 2000).
- d) Roedores: 5 mg/kg IV (en combinación con fentanilo/droperidol o fentanilo/fluanisona para neuroleptoanestesia) (Huerkamp, 1995).

EQUINOS:

Como agente preoperatorio:

a) 0,011-0,044 mg/kg IV (Mandsager, 1988).

Para el control de las convulsiones en los potrillos:

- a) 2-5 mg totales para un potrillo de 50 kg, dado por vía IV; la administración IV rápida puede producir apnea e hipotensión. Puede administrarse una infusión IV a velocidad continua a una dosis de 1-3 mg/hora en potrillos de 50 kg (Bentz, 2006b).
- b) 2-5 mg totales para un potrillo de 50 kg dados por vía IV o IM; puede ser repetido hasta efecto (Toppin, 2007).

Para el empleo adyuvante (con un analgésico) en el control del

a) 1-2 mg/kg IM o IV (Clyde y Paul-Murphy, 2000).

- Nivel de sedación.
- Signos respiratorios y cardíacos.

Información al cliente

■ Este agente debería ser utilizado en pacientes internados o cuando se dispone de supervisión profesional para el soporte cardiorrespiratorio.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de midazolam, una imidazobenzodiacepina, se presenta como un polvo cristalino blanco a amarillento. La solubilidad acuosa del clorhidrato de midazolam depende del pH. A pH 3,4 (aproximadamente el pH del producto inyectable comercial), 10,3 mg son solubles en 1 ml de agua.

El clorhidrato de midazolam también puede ser conocido como: Ro-21-3981/003, Versed®, Dormicum®, Dormonid®, Fulsed®, Hypnovel®, Midaselect® y Zolamid®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Se recomienda conservar el producto invectable a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegerlo de la luz. Después de congelarlo durante 3 días y descongelarlo a temperatura ambiente, el producto invectable resultó físicamente estable. El midazolam es estable a un pH de 3-3,6.

El midazolan se considera físicamente compatible cuando se mezcla con los siguientes productos: dextrosa al 5% en agua, solución salina normal, solución lactada de Ringer, sulfato de atropina, citrato de fentanilo, glicopirrolato, clorhidrato de hidroxicina, clorhidrato de ketamina, clorhidrato de meperidina, sulfato de morfina, clorhidrato de nalbufina, clorhidrato de prometacina, citrato de sufentanilo y bromuro de escopolamina. La compatibilidad depende de factores como pH, concentración, temperatura y diluyentes empleados, y se sugiere la consulta de referencias especializadas o de farmacéuticos para información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Midazolam, clorhidrato de (inyectable): 1mg (como clorhidrato)/ml en frascos con 1 ml, 2 ml y 5 ml, y frascos Carpuject con 10 ml; 5 mg (como clorhidrato)/ml en frascos con 1 ml, 2 ml y 5 ml, frascos Carpuject con 10 ml, y jeringas de 2 ml; genérico; (Rx,C-IV).

Midazolam, clorhidrato de (jarabe): 2 mg/ml en botellas con 118 ml; genérico (Roxane); (Rx, C-IV).

MILBEMICINA OXIMA

Interceptor®, Sentinel®

MACRÓLIDO ANTIPARASITARIO

Para información sobre el producto combinado con lufenuron (Sentinel®), véase la monografía Lufenuron.

Consideraciones al recetar

- Inhibidor del GABA en invertebrados empleado para la profilaxis de la dirofilariasis cardíaca, como microfilaricida y para el tratamiento de la demodicosis, etc.
- ▶ Contraindicaciones: sin contraindicaciones absolutas.
- Efectos adversos: los animales con microfilarias circulantes pueden experimentar un síndrome de shock transitorio. En dosis más altas, son más probables los signos neurológicos.

Usos/Indicaciones

Las tabletas están autorizadas para ser usadas como tratamiento preventivo de la dirofilariasis cardíaca (*Dirofilaria immitis*) una vez por mes y para el control de anquilóstomos (*Ancylostoma caninum*). También tiene actividad contra otros parásitos, incluyendo gusanos redondos (*Toxocara canis*), *T. leonine, Trichuris vulpis* y para demodicosis. En los gatos, la milbemicina se ha empleado con éxito para prevenir la infección con larvas de *Dirofilaria immitis*.

La milbemicina, al igual que la ivermectina, puede ser usada para el tratamiento de la demodicosis generalizada en los perros, pero el tratamiento puede ser significativamente más costoso. Es probable que su uso sea más seguro en las razas propensas a la mutación del gen MDR1 (Collie, Pastor de Shetland, Pastor australiano, etc.) a la dosis usada para esta indicación, pero la neurotoxicidad es aún posible. Los gerontes, aquellos que tienen una enfermedad de larga data antes del tratamiento, y los perros con pododemodicosis parecen tener la tasa de éxito más baja con el tratamiento con milbemicina.

Farmacología/Acciones

Se piensa que la milbemecina actúa por disrupción de la transmisión del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) en los invertebrados.

Farmacocinética

No hay información específica al respecto. En las dosis autorizadas, la milbemicina es considerada efectiva durante un mínimo de 45 días después de la infección con las larvas de *D. immitis*.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Dado que algunos perros con un elevado número de microfilarias circulantes experimentan un síndrome de shock transitorio después de recibir milbemicina, el fabricante recomienda probar si hay infección preexistente.

El fabricante menciona no usar el producto (*Interceptor*®) en cachorros de menos de 4 semanas de edad o con menos de 1 kg de peso, o en gatitos de menos de 6 semanas de edad o de menos de 700 g de peso.

Efectos adversos

En las dosis autorizadas, los efectos adversos parecen ser despreciables en los perros amicrofilarémicos, incluyendo a las razas pro-

pensas a la neurotoxicidad (véase Sobredosificación). En dosis más altas (por ej., para el tratamiento de la demodicosis), los efectos neurológicos pueden ser particularmente más probables en las razas con mutación genética que afecta la glucoproteína P (por ej., Collie).

Cachorros de 8 semanas de edad medicados con 2,5 mg/kg (5 veces la dosis autorizada) durante 3 días consecutivos no demostraron síntomas después del primer día, pero después de la segunda o tercera dosis consecutiva exhibieron cierta ataxia y temblores.

Seguridad en reproducción y lactancia

El fabricante señala que la seguridad en gatas reproductoras, preñadas o lactantes y en los gatos reproductores no ha sido establecida.

Estudios en perras gestantes con dosis diarias equivalentes a 3 veces las autorizadas no mostraron efectos adversos sobre las camadas o las madres.

La milbemicina ingresa en la leche; en dosis convencionales, no se apreciaron efectos adversos en los cachorros lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los Beagle han tolerado una dosis única oral de 200 mg/kg (200 veces el nivel mensual). Los Collie (Rough) toleraron dosis de 10 mg/kg (20 veces la autorizada) sin adversidad. Las dosis tóxicas pueden causar midriasis, hipersalivación, letargo, ataxia, pirexia, convulsiones, coma y muerte. No hay un antídoto específico y se recomienda un tratamiento de soporte.

Interacciones medicamentosas

El fabricante indica que la droga fue usada con seguridad durante pruebas en perros que estaban recibiendo con frecuencia otros productos veterinarios, incluyendo vacunas, antihelmínticos, antibióticos, esteroides, y collares, champúes y gotas antipulgas.

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben agonistas GABA, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ BENZODIACEPINAS. Los efectos pueden ser potenciados por la milbemicina; no se aconseja su uso conjunto en las personas.

Se aconseja cuidado si se usan otras drogas que pueden inhibir la glucoproteína P, en particular en aquellos perros con riesgo de mutación del alelo MDR1 (Collie, Pastor australiano, Pastor de Shetland, Whippet de pelo largo, etc.), a menos que sean evaluados como normales; las drogas y las clases de drogas involucradas incluyen:

- M AMIODARONA
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (por ej., ketoconazol)
- **■** CARVEDILOL
- CICLOSPORINA
- **DILTIAZEM**
- **ERITROMICINA, CLARITROMICINA**
- **QUINIDINA**
- ESPIRONOLACTONA
- TAMOXIFENO
- **VERAPAMILO**

Posologías

CANINOS:

Para la profilaxis y el tratamiento de la dirofilariasis, se ha sugerido revisar las pautas publicadas por la Sociedad Americana de Dirofilariasis Cardíaca en www.heartwormsociety.org para obtener más información:

Como parasiticida:

- a) Para la profilaxis de la dirofilariasis cardíaca, el control de formas adultas de anquilóstomos (A. caninum), parásitos redondos (T. canis, T. leonina) y parásitos látigo (Trichuris vulpis) en perros de 4 semanas de edad o más y con no menos de 1 kg de peso: dosis mínima: 0,5 mg/kg oral, 1 vez por mes (Información en el prospecto del producto; Interceptor® - Novartis).
- b) 0,5-0,99 mg/kg oral 1 vez por mes (también controla anquilóstomos, gusanos redondos y trichuris) (Calvert, 1994).
- c) Para el control de las pulgas (impedir el desarrollo de los huevos), la profilaxis para la dirofilariasis cardíaca, el control de las formas adultas de anquilóstomos (A. caninum), parásitos redondos (T. canis y T. leonina) y parásitos látigo (Trichuris vulpis) en perros de 4 semanas de edad o más y con al menos 1 kg de peso: dosis mínima de 0,5 mg/kg oral 1 vez por mes (Instrucciones en el prospecto del producto; Sentinel® Novartis) (nota: cuando se lo usa con nitenpiran -Capstar®- las formas adultas de pulgas también son controladas).

Para el tratamiento microfilaricida:

- a) En los perros pretratados con adulticida: emplear la dosis preventiva/profiláctica; repetir en 2 semanas, si es necesario.
 Si ha comenzado la estación de los mosquitos, continuar con la profilaxis mensual (Knight, 1995).
- b) En los perros pretratados con adulticida: aproximadamente 1 mes después de la melarsomina administrar milbemicina 0,5 mg/kg oral (Legendre y Toal, 2000).

Para el tratamiento de la demodicosis generalizada:

- a) 0,5-2 mg/kg oral 1 vez por día. Las dosis más altas parecen ser más efectivas (DeManuelle, 2000).
- b) 2 mg/kg oral por día durante 30 días, pasados dos raspados cutáneos negativos obtenidos a intervalos de 4-6 semanas. A dosis no más altas que 2 mg/kg/día, las razas de alto riesgo de toxicidad (Collie, Pastor de Shetland, Pastor australiano, etc.) parecen tolerar la milbemicina (Torres, 2007b).
- c) 1 mg/kg oral 2 veces por día durante un mínimo de 3 meses (White, 2000).

Para el tratamiento de la cheiletielosis:

a) 2 mg/kg oral cada 7 días, 3 tomas (White, 2000).

Para el tratamiento de la sarna:

 a) 2 mg/kg oral cada 7 días por 3 dosis o 0,75 mg/kg 1 vez por día durante 30 días (White, 2000).

FELINOS:

Para la prevención de la dirofilariasis cardíaca, el tratamiento de anquilostomiasis y la ascariasis:

a) 2 mg/kg oral 1 vez por mes (Instrucciones en el prospecto del producto; *Interceptor® Flavor Tabs for Cats* – Novartis).

REPTILES:

Para los nematodos:

a) 0,5-1 mg/kg oral; repetir en 2 semanas. Si a los 14 días de la segunda dosis la materia fecal es positiva, se administra una tercera dosis y el ciclo es continuado hasta erradicar los parásitos. La milbemicina parece ser segura en los quelonios (a diferencia de la ivermectina) (de la Navarre, 2003b).

Información al cliente

■ Destacar la importancia de cumplir con el tratamiento y asegurarse la toma de la dosis.

Ouímica/Sinónimos

La milbemicina oxima consiste en aproximadamente 80% de derivados A4 y 20% de derivados A3 de la 5-didehidromilbemicina. La milbemicina es considerada como un antibiótico macrólido.

La milbemicina también es conocida como: CGA-179246, *Interceptor® y Sentinel®*.

Almacenamiento/Estabilidad

Conservar las tabletas a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO

Milbemicina oxima (tabletas): 2,3 mg (marrón, hasta 5 kg), 5,75 mg (verde, 5-12 kg), 11,50 mg (amarillo, 13-22,5 kg), 23 mg (blanco, 23-45 kg), los perros con más de 45 kg deben recibir la combinación de tabletas adecuada; *Interceptor® Flavor Tabs* (Novartis); (Rx). Aprobado para su empleo en perros y cachorros de más de 4 semanas de edad o con un peso igual o superior a 1 kg.

Milbemicina oxima (tabletas): 5,75 mg (0,7-3 kg), 11,50 mg (3-6 kg), 23 mg (blanco, 6-12 kg); *Interceptor® Flavor Tabs* (Novartis); (Rx). Aprobados para su uso en gatos y gatitos de más de 6 semanas de edad o con un peso superior a los 700 g.

Milbemicina/lufenuron (tabletas) (con nitempiram en tabletas para perros):

Para perros 1-4,5 kg: 46 mg de milbemicina/lufenuron, 11,4 mg de nitempiram.

Para perros >4,5-12 kg: 115 mg de milbemicina/lufenuron, 11,4 mg de nitempiram.

Para perros >12-22,5 kg: 230 mg de milbemicina/lufenuron, 57 mg de nitempiram.

Para perros >22,5-45 kg: 460 mg de milbemicina/lufenuron, 57 mg de nitempiram.

Para perros >45-60 kg: (suministrar cantidad adecuada) milbemicina/lufenuron, (57 mg de nitempiram).

Sentinel® Flavor Tabs y Sentinel® Flavor Tabs con Capstar® Flea Management System (Novartis); (Rx). Aprobado para su empleo en perros y cachorros de 4 semanas de edad o más.

También hay milbemicina al 0,1% en solución ótica (Milbemite®).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

MINOCICLINA, CLORHIDRATO DE

Minocin®, Dynacin®

ANTIBIÓTICO TETRACICLINA

Consideraciones al recetar

- ▶ Antibiótico tetraciclina para uso oral y parenteral.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga.
- Menor probabilidad de inducir anormalidades esqueléticas y dentales que otras tetraciclinas, pero se debe emplear con cautela durante la gestación y en animales jóvenes.
- ▶ Puede administrarse en pacientes con insuficiencia renal.
- ▶ Los efectos adversos suelen estar relacionados con el conducto gastrointestinal.
- Interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

La minociclina puede ser de utilidad para el tratamiento de la brucelosis (en combinación con aminoglucósidos), enfermedad de Lyme y ciertas infecciones hospitalarias cuando otras drogas de empleo corriente resultan ineficientes. Se ha investigado como terapia adyuvante para hemangiosarcomas, pero los resultados preliminares han sido desalentadores.

Farmacología/Acciones

Las tetraciclinas actúan, en general, como antibióticos bacteriostáticos e inhiben la síntesis proteica al unirse en forma reversible a las subunidades ribosómicas 30S de los microorganismos susceptibles, lo cual bloquea la unión entre estos ribosomas y el aminoacil del ARN de transferencia. Asimismo, se piensa que las tetraciclinas se unen en forma reversible a los ribosomas 50S, alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática en los microorganismos susceptibles. En altas concentraciones, las tetraciclinas también pueden inhibir la síntesis proteica en las células mamíferas.

Como clase, las tetraciclinas tienen actividad contra la mayoría de los micoplasmas, espiroquetas (incluyendo el agente de la enfermedad de Lyme), clamidias y rickettsias. Contra las bacterias grampositivas, las tetraciclinas muestran actividad frente a algunas cepas de Staphylococcus y Streptococcus, pero la resistencia de estos microorganismos está aumentando. Las bacterias grampositivas que por lo regular son cubiertas por las tetraciclinas incluyen: Actinomyces spp, Bacillus anthracis, Clostridium perfringens y tetani, Listeria monocytogenes y Nocardia. Entre las bacterias gramnegativas contra las que las tetraciclinas suelen tener actividad in vitro e in vivo se encuentran Bordetella spp, Brucella, Bartonella, Haemophilus spp, Pasteurella multocida, Shigella y Yersinia pestis. Muchas o la mayor parte de las cepas de E. coli, Klebsiella, Bacteroides, Enterobacter, Proteus y Pseudomonas aeruginosa son resistentes a las tetraciclinas.

Farmacocinética.

La minociclina se absorbe bien después de la administración oral sin importar la presencia de alimento. Es un fármaco de elevada liposolubilidad y se distribuye con amplitud a través de todo el cuerpo. Los niveles terapéuticos pueden ser encontrados en el líquido cefalorraquídeo (con meninges inflamadas o no), próstata, saliva y ojo. La minociclina se metaboliza extensamente en el hígado y se excreta principalmente como metabolitos inactivos en la materia fecal y la orina. Menos del 20% se elimina sin modificar por orina. La vida media en perros es casi 7 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Se considera que la minociclina está contraindicada en pacientes hipersensibles a las tetraciclinas, animales gestantes o lactantes, o pacientes de menos de 6 meses de vida. Este fármaco tiende a causar menos anormalidades que otras tetraciclinas más hidrosolubles (por ej., tetraciclina, oxitetraciclina). A diferencia de estas últimas, la minociclina puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal moderada, sin modificar la dosis. La insuficiencia renal oligúrica puede justificar un ajuste de la dosis.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más comunes relacionados con la administración oral de minociclina en perros y gatos son las náuseas y los vómitos. Para aliviar estos signos, la droga podría administrarse con alimento, sin que se produzca una reducción significativa de su absorción. Puede ocurrir coloración dental u ósea cuando la exposición a la minociclina se produce en el útero o en los primeros momentos de la vida. En contadas ocasiones, pueden manifestarse aumento de las enzimas hepáticas y ototoxicidad.

Las inyecciones IV en perros (administradas con rapidez) se asociaron con urticaria, escalofríos, hipotensión, disnea, arritmias cardíacas y shock. Administrar por vía IV lenta.

El tratamiento con tetraciclinas (en especial a largo plazo) puede causar hipermultiplicación (superinfección) de bacterias u hongos no susceptibles.

En las personas, la minociclina (u otras tetraciclinas) también se asoció con reacciones de fotosensibilidad y, rara vez, hepatotoxicidad o discrasias sanguíneas. Se comunicaron efectos sobre el SNC (vértigo, aturdimiento) en personas medicadas con minociclina. Puede presentarse una pigmentación gris azulada de la piel y las membranas mucosas.

Seguridad en reproducción y lactancia

Como las tetraciclinas pueden retardar el desarrollo esquelético fetal y cambiar la coloración de los dientes deciduos, sólo se deberían emplear en la segunda mitad de la gestación cuando los beneficios superen los riesgos fetales. La minociclina demostró deteriorar la fertilidad en ratas machos. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase \boldsymbol{D} para su empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante, a pesar de sus riesgos potenciales.)

Las tetraciclinas son excretadas en la leche. Las proporciones leche: plasma varían entre 0,25 y 1,5. Aunque la minociclina tal vez tenga menos efectos sobre los dientes y los huesos que otras tetraciclinas, su empleo debería evitarse durante la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis orales tienden a vincularse con anormalidades gastrointestinales (vómito, anorexia y/o diarrea). Si bien es menos vulnerable a la quelación con cationes que otras tetraciclinas, la administración oral de antiácidos con cationes divalentes o trivalentes puede ligar parte de la droga y reducir el malestar gastrointestinal. Si el paciente experimenta emesis o diarrea profusa, el estado hidroelectrolítico debe ser vigilado y restituido si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo minociclina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS ORALES. Cuando son administradas por vía oral, las tetraciclinas pueden quelar a cationes divalentes o trivalentes, lo que puede disminuir su absorción o la de otras drogas que contienen estos cationes. Los antiácidos orales, las catárticos salinos u otros productos gastrointestinales que incluyen aluminio, calcio, magnesio, cinc o bismuto son los asociados con mayor frecuencia con esta interacción. La minociclina tiene una relativa baja afinidad por los cationes divalentes o trivalentes pero se recomienda que todas las tetraciclinas para uso oral sean administradas con una separación de, al menos, 1-2 horas (antes o después) del producto que contiene el catión.
- SUBSALICILATO DE BISMUTO, CAOLÍN, PECTINA. Pueden reducir la absorción.
- HIERRO ORAL. Los productos con hierro para administración oral están asociados con una disminución de la absorción de las tetraciclinas y es preferible que el suministro de sales de hierro sea hecho 3 horas antes o 2 horas después de la administración de la minoclina.
- ISOTRETINOÍNA. Cuando se usa con la minociclina, puede aumentar el riesgo de efectos neurológicos centrales.

- PENICILINAS. Las drogas bacteriostáticas, como las tetraciclinas, pueden interferir con la actividad bactericida de las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos. Sin embargo, hay mucha controversia con respecto a la importancia clínica real de esta interacción.
- WARFARINA. Las tetraciclinas pueden disminuir la actividad de la protrombina plasmática y los pacientes bajo tratamiento anticoagulante puede requerir un ajuste de la dosis.

Consideraciones de laboratorio

- Las tetraciclinas pueden causar resultados falsos positivos de la glucosa urinaria si se emplea el método del sulfato cúprico (reactivo de Benedict, *Clinitest*®), pero esto puede ser provocado por el ácido ascórbico que suele encontrarse en algunas formulaciones parenterales de tetraciclinas.
- Se ha informado que las tetraciclinas ocasionan resultados falsos negativos en la determinación de la **glucosuria** cuando se utiliza el método de glucosa oxidasa (*Clinistix®*, *Tes-Tape®*).

Posologías

CANINOS:

- a) Para las infecciones susceptibles en tejido blando y vías urinarias: 5-12 mg/kg oral o IV cada 12 horas, durante 7-14 días (Greene, Hartman y col., 2006).
- b) Para la brucelosis: gentamicina (5 mg/kg SC) 1 vez por día (cada 24 horas) durante 7 días; hacer dos ciclos de tratamiento, en las semanas 1 y 4; más minociclina a 25 mg/kg oral 1 vez por día (cada 24 horas) durante 4 semanas. Eventualmente, la minociclina puede sustituir a la doxiciclina, a la misma dosis y a un costo inferior. Los animales infectados pueden requerir ser tratados durante dos o más ciclos de 4 semanas cada uno. Se recomienda efectuar pruebas secuenciales con anticuerpos a intervalos de 3-6 meses para controlar la eficacia del tratamiento. Supervisar la función renal de manera secundaria al uso de gentamicina (Hartmann y Greene, 2005).
- c) Para el tratamiento adyuvante de nocardiosis o actinomicosis: 5-25 mg/kg oral o IV cada 12 horas (Lemarie, 2003a).
- d) Para la brucelosis en animales que viven solos en la casa y están castrados: minociclina a 25 mg/kg oral 1 vez por día, durante 14 días con dihidroestreptomicina (nota: no está disponible en la actualidad en los EE.UU.) a 5 mg/kg IM 2 yeces por día, durante 7 días (Root Kustritz, 2007).

FELINOS:

- a) Para la micoplasmosis hemotrópica: 6-11 mg/kg oral cada 12 horas, durante 21 días (Greene, Hartmann y col., 2006).
- Para el tratamiento adyuvante de micobacteriosis cutáneas atípicas: 5-12,5 mg/kg oral o IV cada 12 horas, (Hnilica, 2003a).
- c) Para el tratamiento adyuvante de nocardiosis o actinomicosis: 5-25 mg/kg oral o IV cada 12 horas (Lemarie, 2003a).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

■ Los productos orales pueden ser administrados sin importar la presencia de alimento. La leche u otros productos lácteos no alteran en forma significativa la cantidad de minociclina absorbida.

■ Administrar durante todo el período prescrito por el profesional, incluso si el animal parece estar bien.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de minociclina, una tetraciclina semisintética, se presenta como un polvo cristalino amarillo. Es soluble en agua y poco soluble en alcohol.

La minociclina también puede ser conocida como: minocyclini hydrochloridum, *Asolmicina®*, *Cyclimycin®*, *Cyclomin®*, *Dermi*rex®, *Meibi®*, *Minogal®* y *Minox®*; existen muchas otras marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar las preparaciones orales en recipientes herméticos a temperatura ambiente. No congelar la suspensión oral. El producto inyectable debe ser conservado a temperatura ambiente y protegido de la luz. Después de reconstituir con agua estéril para inyección, las soluciones con una concentración de 20 mg/ml son estables durante 24 horas a temperatura ambiente.

Si bien la minociclina es **compatible** con los líquidos IV rutinarios (incluyendo la solución de Ringer y la solución lactada de Ringer), no debe agregarse a soluciones que contengan calcio porque puede precipitar.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Minociclina, clorhidrato de (tabletas): 50 mg, 75 mg y 100 mg; tabletas con liberación extendida de 45 mg, 90 mg y 135 mg; Minocycline HCl (Par); *Dynacin*® (Medicis); *Myrac*® (Glades); *Solodyn*® (Medicis); (Rx).

Minociclina, clorhidrato de (cápsulas): 50 mg, 75 mg y 100 mg; *Minocin*[®] (Lederle); *Dynacin*[®] (Medicis); genérico; (Rx).

Minociclina, clorhidrato de (suspensión oral): 50 mg/5 ml en 60 ml; *Minocin*® (Lederle); (Rx).

Minociclina, clorhidrato de (polvo para inyección criodesecado): 100 mg/frasco; *Minocin*® (Triax); (Rx).

Minociclina, clorhidrato de (microesferas de liberación sostenida): 1 mg; Arestin® (Cord Logistics); (Rx).

MIRTAZAPINA

Remeron®

ANTIDEPRESIVO TRICÍCLICO; ANTAGONISTA 5-HT₃

Consideraciones al recetar

- Usado en medicina veterinaria principalmente como estimulante del apetito y antiemético en perros y gatos.
- Puede ser administrado junto con otros antieméticos.
- ▶ El principal efecto colateral es la sedación.
- Usar la dosis efectiva más baja, para reducir las propiedades sedantes.
- No exceder los 30 mg/día cuando se emplea como estimulante del apetito.

Monografía de Dinah Jordan, Pharm D, DICVP

Usos/Indicaciones

En la actualidad, la única indicación aprobada por la FDA para la mirtazapina es la depresión en las personas. Los usos documentados en veterinara incluyen el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, la anorexia asociada con la insuficiencia renal (azotemia), la insuficiencia cardíaca congestiva, los desórdenes gastrointestinales, la enfermedad hepática o las neoplasias. Otros usos sugeridos incluyen estrés inducido por enfermedades, insomnio, síntomas pospiómetra e inapetencia posquirúrgica. Ciertos estudios han mostrado que la mirtazapina también alivia la apnea del sueño en ratas y personas.

Hay informes de casos publicados en la bibliografía humana acerca del uso de la mirtazapina para tratar los vómitos no mecánicos posteriores a una cirugía de by-pass gástrico, las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia, los desórdenes obsesivos-compulsivos, la nocicepción y el dolor crónico, profilaxis de la migraña, en casos de acatisia inducida por antipsicóticos, náuseas y vómitos idiopáticos, síndrome serotoninérgico que induzca náuseas, anorexia, síndrome de colon irritable, vómitos por gestación resistentes al tratamiento, y para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia. Estudios en ratas también han mostrado que la mirtazapina aumenta significativamente la memoria.

Farmacologia/Acciones

La actividad antidepresiva de la mirtazapina parece estar mediada por el antagonismo con los receptores alfa,-presinápticos centrales, los cuales normalmente actúan como un mecanismo de retroalimentación negativa que inhibe una mayor liberación de norepinefrina. Por medio del bloqueo de estos receptores, la mirtazapina supera la retroalimentación negativa y da como resultado neto un aumento de la norepinefrina. Este mecanismo también puede contribuir a la estimulación del apetito, ya que la norepinefrina actúa en otros receptores alfa para aumentar el apetito. Además, la mirtazapina antagoniza con varios subtipos de receptores serotoninérgicos 5HT. La droga es un potente inhibidor de los receptores 5HT, y 5HT₃ y de los receptores H₁ para la histamina. El antagonismo sobre los receptores 5HT, explica los efectos antinauseosos y antieméticos de la droga, y su acción sobre los receptores H, producen un profundo efecto sedante. Es un moderado antagonista periférico alfa,-adrenérgico, una propiedad que puede explicar la hipotensión ortostática ocasional asociada con su uso; es un moderado antagonista de los receptores muscarínicos, lo que puede explicar la relativa baja incidencia de los efectos anticolinérgicos.

Farmacocinética

Hasta la fecha, no se ha publicado información completa sobre la farmacocinética en perros y gatos. Posterior a la admnistración oral en las personas, la mirtazapina se absorbe con rapidez y por completo. Estudios en ratas mostraron una relación lineal entre los efectos de la mirtazapina y la medición de las concentraciones en plasma y cerebro. La concentración plasmática máxima se alcanza dentro de las 2 horas posadministración oral en las personas. La presencia de alimento tiene mínimos efectos, tanto sobre la velocidad como sobre la extensión de la absorción, y no requiere ajuste de la dosis. La biodisponibilidad oral de la mirtazapina es de alrededor el 20% en ratas y perros, y del 50%, aproximadamente, en las personas.

La mirtazapina se metaboliza por múltiples vías, las cuales difieren según la especie. En todas las especies evaluadas (personas y animales de laboratorio), la droga fue metabolizada por medio de los siguientes mecanismos: 8-hidroxilación seguida por la conjugación, N-oxidación, y desmetilación seguida por conjugación. Las personas y los cobayos también producen metabolitos a través de la N+-glucuronidación, mientras que los ratones fueron la única especie que utiliza la desmetilización seguida por el agregado de CO₂ y conjugación y, 13-hidroxilación seguida por conjugación como métodos de desdoblamiento de la mirtazapina. Estos procesos son conducidos principalmente por CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4 aunque la mirtazapina ejerce mínima inhibición sobre cualquiera de estos citocromos. Varias vías metabólicas de la mirtazapina involucran la conjugación con glucurónido (glucuronidación). Debido a que los gatos tienen una limitada capacidad para la glucuronidación, la mirtazapina se depura con menor rapidez y, por lo tanto, se requiere extender el intervalo de dosificación.

Se estima que el metabolito activo de la mirtazapina contribuye apenas al 3-6% del perfil farmacodinámico total de la droga, ya que tiene una potencia 10 veces menor, aproximadamente, que la de la mirtazapina y afecta poco al área bajo la curva. Por lo tanto, sólo los niveles de la droga madre se consideran como clínicamente relevantes.

La afinidad de la droga por las proteínas plasmáticas difiere algunas veces en grado considerable entre las especies animales. La unión con las proteínas plasmáticas parecería estar en el rango de 70-72%, aproximadamente, para los ratones, las ratas y los perros, mientras que para las personas y los conejos es de casi el 85%. A pesar de las diferencias entre especies en relación con la afinidad por las proteínas plasmáticas, no son esperables las interacciones por desplazamiento ni la necesidad de ajuste de dosis para la mirtazapina, debido a su gran ventana terapéutica y a la afinidad inespecífica y relativamente baja para las proteínas plasmáticas.

La bibliografía humana documenta que la eliminación se produce a través de la orina (75%) y las heces (15%); el deterioro de la función renal puede reducir la eliminación en un 30-50%, en comparación con los sujetos normales, mientras que el deterioro de la función hepática puede reducir la depuración de la droga hasta un 30%. Estudios llevados a cabo en personas mostraron que la vida media de eliminación de la mirtazapina es prolongada y varía entre 20 y 40 horas, según la edad y el género, por lo que los aumentos de la dosificación no deberían efectuarse a intervalos menores a 7-14 días. Las mujeres y los animales hembras de cualquier edad exhiben una vida media de eliminación significativamente más prolongada que los machos (vida media promedio de 37 horas para las mujeres y de 26 horas para los hombres).

Contraindicaciones/Precauciones/Adveretencias

La mirtazapina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la mirtazapina o en quienes han estado tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (por ej., selegilina) en los últimos 14 días

La mirtazapina ha sido asociada en las personas con la presentación de hipotensión ortostática y, por lo tanto, debe ser usada con cautela en pacientes con enfermedad cardíaca o cerebrovascular conocida que podría exacerbar la hipotensión. Los pacientes con deterioro de la función renal, insuficienia renal o enfermedad hepática deben ser controlados mientras reciban mirtazapina.

La suspensión abrupta de la administración de esta droga después de un prolongado período de tratamiento ha producido sintomas de abstinencia, tales como náuseas, dolor de cabeza y malestar en las personas. Por lo general, los antidepresivos pueden afectar la glucemia debido a sus efectos indirectos sobre el sistema endocrino; usar con cautela en los pacientes con diabetes mellitus.

La mirtazapina exhibe una actividad anticolinérgica muy débil

por lo que, en consecuencia, se debe estar alerta cuando se emplea en pacientes que podrían ser más susceptibles a estos efectos (como retención de orina, hipertrofia prostática, glaucoma de ángulo cerrado no tratado agudo, aumento de la presión intraocular, u obstrucción gastrointestinal o íleo. Además, los efectos de la mirtazapina pueden ser aditivos a los medicamentos anticolinérgicos.

Hay que tener mayor cuidado en los animales activos, ya que esta droga puede impedir la concentración y el estado de alerta. Aunque es muy poco frecuente, la mirtazapina ha sido asociada con la presentación de discrasias sanguíneas en las personas y debe ser usada con cuidado en los pacientes con enfermedades hematológicas preexistentes, en especial aquellas caracterizadas por leucopenia, neutropenia o trombocitopenia.

Efectos adversos

Parecería que la mirtazapina es bien tolerada tanto por los perros como por los gatos, pero su uso ha sido limitado y se carece de pruebas controladas. Más allá del deseable efecto colateral de la estimulación del apetito, otros efectos secundarios informados en los animales incluyen adormecimiento/sedación, vocalización, hipotensión y taquicardia (todos dependientes de la dosis).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la mirtazapina es clasificada por la FDA para su uso en las mujeres embarazadas como categoría *C*. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Sin embargo, estudios reproductivos llevados acabo en ratas, conejos y caninos no han mostrado evidencias de teratogenicidad. Otros estudios realizados en hámsteres, conejos y ratas no probaron mutación genética fetal ni reducción en la fertilidad de los padres, aunque hubo un aumento de pérdidas posimplantación y de muerte de las crías, así como también una disminución del peso de los neonatos. No se informó peligro fetal en ninguno de los varios casos informados sobre el uso de la mirtazapina durante la preñez, ni en animales adultos.

En los animales, la mirtazapina es excretada en muy pequeñas cantidades por leche, aunque las implicancias de esto son aún desconocidas; en consecuencia, puede ser prudente utilizarla con cautela en madres en lactancia. La droga se distribuye en la leche materna humana y su uso seguro durante la lactancia no puede ser asegurado. En un caso documentado se detectaron concentraciones en la leche materna, pero el examen neuropediátrico no descubrió efectos adversos (incluyendo ganancia de peso o sedación) en el infante.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las personas que han ingerido la droga en dosis equivalentes a 10 veces la terapéutica exhibieron mínima toxicidad, no requirieron una intervención aguda y sólo fueron necesarias 6 horas de observación. Se han visto efectos similares en los pacientes que han recibido hasta 30 veces la dosis recomendada. A pesar de estos informes, el prospecto de la mirtazapina aconseja la administración de carbón activado, además de las otras actividades estándares de control, en caso de una situación de sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo mirtazapina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

 CLONIDINA. La mirtazapina puede causar aumento de la presión sanguínea.

- DIAZEPAM (y otras benzodiacepinas). Produce mínimos efectos sobre los niveles en sangre de la mirtazapina, pero puede causar un deterioro aditivo de las aptitudes motoras.
- FLUVOXAMINA. Puede causar un aumento de la concentración sérica de la mirtazapina.
- LINEZOLIDA. Aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico.
- SELEGILINA, AMITRAZ. Aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico; se considera que los inhibidores de la MAO están contraindicados cuando se usa mirtazapina.
- TRAMADOL. Aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Estudios in vitro identificaron a la mirtazapina como un sustrato para varios citocromos hepáticos correspondientes a las isoenzimas CYP450, incluyendo 2D6, 1A2 y 3A4. La mirtazapina no es un potente inhibidor de alguna de estas enzimas; no son probables las interacciones clínicamente significativas con las drogas metabolizadas por las enzimas CYP.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron alteraciones significativas.

Posologías

Debido a que, hasta la fecha, no se han realizado estudios de seguridad y eficacia en animales, las dosis recomendadas en la actualidad se basan en extrapolaciones de la medicina humana y en la experiencia clínica en la práctica veterinaria. Según el prospecto del producto no se necesitan ajustes de dosis en caso de enfermedades hepáticas o disfunción renal, aunque se debe comenzar con la dosis correspondiente al extremo inferior del rango de dosificación, la que luego se ajustará según necesidad.

Nota: a una dosis que excede los 30 mg/día, la mirtazapina pierde sus propiedades estimulantes del apetito en las personas. Debido a que, en la actualidad, no se sabe cuál es la dosis "techo" para los perros y los gatos, se recomienda una dosis total diaria de ≤30 mg para buscar los efectos estimulantes del apetito, dependiendo del peso de la mascota.

CANINOS:

Como un estimulante del apetito y/o antiemético:

a) 0,6 mg/kg oral cada 24 horas, sin exceder los 30 mg por día para la estimulación del apetito (Jordan, 2007).

Perros <18 kg = 3,75 mg oral cada 24 horas.

18-22,5 kg = 7,5 mg oral cada 24 horas.

22,5-34 kg = 15 mg oral cada 24 horas.

>34 kg = 15 mg oral cada 12 horas, o 30 mg oral cada 24 horas (1 vez al día) (Jordan, 2007).

FELINOS

Como estimulante del apetito y/o antiemético:

- a) 3,75 mg oral cada 72 horas (cada 3 días) (Jordan, 2007).
- b) 3 mg/gato oral cada 72 horas (cada 3 días) (Churchill, 2006).
- c) 3-4 mg/gato oral cada 72 horas (cada 3 días) (Scherk, 2006).

Controles

- Eficacia clínica, en función de los siguientes parámetros: aumento del apetito, disminución de los episodios de vómito, y ganancia de peso.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Dar sólo la dosis prescrita.
- Informar al veterinario cuando se manifiesta excesivo adormecimiento o vocalización.

- Si la mascota está recibiendo tabletas de desintegración oral, el propietario debe asegurarse de que sus manos estén secas, antes de manejar las tabletas. Debe colocar la tableta debajo de la lengua del animal y sostener la boca de éste cerrada durante varios segundos, a los efectos de permitir que se disuelva la tableta (ocurre demasiado rápido). Una vez que ésta se disolvió, ofrecer agua al animal.
- Puede ser dada sin importar la presencia o ausencia de alimento.

Química/Sinónimos

La mirtazapina es un miembro del grupo piperazino-acepina que se clasifica como un antidepresivo tetracíclico, aunque no está relacionada desde el punto de vista químico con otros antidepresivos. La mirtazapaina, con un peso molecular de 265,36, se presenta como un polvo cristalino blanco a blanco-cremoso poco soluble en agua.

También se conoce como 6-azamianserin, Org-3770, mepirzapina y *Remeron*®; hay muchas marcas comerciales internacionales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas con cobertura protectora y las tabletas para desintegración oral deben ser almacenadas a 25 °C, aunque permiten traslados entre 15-30 °C. Protegerlas de la luz y la humedad. La estabilidad de las tabletas de desintegración, una vez extraídas del "blister", es desconocida y se recomienda su uso inmediato.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Mirtazapina (tabletas): 7,5 mg, 15 mg, 30 mg y 45 mg; Remeron® (Organon), genérico; (Rx).

Mirtazapina (tabletas para desintegración oral): 15 mg, 30 mg y 45 mg; *Remeron Sol Tab*® (Organon); genérico; (Rx).

MISOPROSTOL

Cytotec®

ANÁLOGO DE LA PROSTAGLANDINA E,

Consideraciones al recetar

- Análogo de la prostaglandina E₁ para el tratamiento o la prevención de las úlceras gástricas, en especial las asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Puede ser de utilidad como abortivo, en el tratamiento de la atopia o la nefrotoxicidad inducida por ciclosporina.
- ▶ Contraindicaciones: gestación, madres lactantes (diarrea en neonatos).
- Cautela: sensibilidad a las prostaglandinas o sus análogos; pacientes con enfermedad vascular cerebral o coronaria.
- Efectos adversos: anormalidades gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, vómito y flatulencia).
 Podría producir contracciones uterinas y sangrado vaginal en perras.
- Las mujeres embarazadas deben manipularlo con prudencia.

Usos/Indicaciones

El misoprostol puede ser de utilidad como terapia primaria o adyuvante para tratar o prevenir la ulceración gástrica, en especial cuando está causada o agravada por los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE). No parece ser muy efectivo para reducir la ulceración gástrica secundaria a los corticosteroides administrados en dosis altas.

El misoprostol puede ser eficaz para disminuir o revertir la nefrotoxicidad inducida por la ciclosporina. Se requiere mayor información para confirmar este efecto.

Un estudio demostró que el misoprostol puede reducir los signos clínicos asociados con la atopia canina.

Sus efectos sobre la contractilidad uterina y el ablandamiento/abertura cervical hacen que el misoprostol sea efectivo como tratamiento adyuvante para la finalización de la gestación.

Farmacología/Acciones

El misoprostol tiene dos efectos farmacológicos principales que lo transforman en una droga de potencial beneficio. Mediante una acción directa sobre las células parietales, inhibe la secreción de ácido gástrico basal y nocturna, así como la secreción de ácido gástrico estimulada por el alimento, la pentagastrina o la histamina. La secreción de pepsina está disminuida bajo condiciones basales, pero no cuando es estimulada por la histamina.

El misoprostol también tiene efectos citoprotectores sobre la mucosa gástrica. Es probable que al aumentar la producción de mucosa gástrica y bicarbonato, y el recambio y la irrigación del epitelio estomacal, el misoprostol potencie los mecanismos defensivos de la mucosa y estimule la curación en respuesta al daño relacionado con el ácido.

Otros efectos farmacológicos incluyen: aumento de la amplitud y la frecuencia de las contracciones uterinas, estimulación del sangrado uterino y la expulsión total o parcial de contenidos uterinos en animales gestantes.

Farmacocinética

Aproximadamente el 88% de una dosis oral se absorbe con rapidez desde el tracto gastrointestinal, pero una cantidad significativa se metaboliza por efecto de primer paso. La presencia de alimento y antiácidos retardan la absorción de la droga. El misoprostol rápidamente es desesterificado a misoprostol ácido que es el metabolito activo primario. Ambos son iguales en sus efectos sobre la mucosa gástrica y tienen una afinidad por las proteínas plasmáticas que se aproxima al 90%. Se piensa que el misoprostol no ingresa en la leche, pero se desconoce si lo hace el ácido.

El misoprostol ácido también es biotransformado por mecanismos oxidativos a metabolitos sin actividad farmacológica. Estos metabolitos, el ácido libre y pequeñas cantidades de droga sin modificar son excretados principalmente en la orina. En las personas, la vida media sérica es casi 30 minutos y su duración es 3-6 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Se debe emplear en pacientes con las siguientes condiciones sólo cuando sus posibles beneficios superen a los riesgos: sensibilidad a las prostaglandinas o sus análogos; pacientes con enfermedad vascular cerebral o coronaria (aunque no se ha comunicado con el misoprostol, algunas prostaglandinas y sus análogos han desencadenado convulsiones en personas epilépticas, y han provocado hipotensión que puede afectar de un modo adverso a estos pacientes).

Efectos adversos

El efecto adverso más prevalente es el malestar gastrointestinal, el cual suele manifestarse con diarrea, dolor abdominal, vómito y fla-

tulencia. Los efectos adversos son, a menudo, transitorios y se resuelven después de algunos días, o pueden disminuirse ajustando la dosis o administrando la droga con el alimento. Es factible la presentación de contracciones uterinas y sangrado vaginal en las perras.

Seguridad en reproducción y lactancia

El misoprostol está contraindicado durante la gestación debido a su actividad abortiva. En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase X para su empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo por su empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó al misoprostol como clase D. (Contraindicada. Estas drogas demostraron ocasionar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

Es improbable que el misoprostol se excrete en la leche, debido a su rápido metabolismo. Sin embargo, no se sabe si el metabolito activo (misoprostol ácido) se elimina en la leche. No se lo recomienda en las madres en lactación porque podría inducir diarrea profusa en sus crías.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La información disponible es limitada. Las sobredosis en animales de laboratorio indujeron diarrea, lesiones gastrointestinales, emesis, tremores, necrosis tubular renal, hepática o cardíaca focal, convulsiones, e hipotensión. Las sobredosis deben ser tratadas con seriedad y se emplean los protocolos de vaciamiento intestinal tradicionales, cuando son aplicables. La toxicidad resultante se trata en forma sintomática y con terapia de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo misoprostol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN MAGNESIO. Estos fármacos pueden agravar la diarrea inducida por el misoprostol. Si se requiere un antiácido, aquellos que sólo contienen aluminio pueden ser una mejor elección. Los antiácidos y el alimento reducen la velocidad de absorción del misoprostol y pueden reducir la biodisponibilidad sistémica pero, probablemente, no afecten la eficacia terapéutica.

Posologías

CANINOS:

Para la prevención y el tratamiento de úlceras gastrointestinales:

- a) 1-5 μg/kg oral cada 8 horas (Haskins, 2000).
- b) 3-4 μg/kg oral cada 12 horas (Burrows, 2004).
- c) 2-5 µg/kg oral cada 8-12 horas (Dowling, 2003a).

Como tratamiento adyuvante para finalizar una gestación a medio término en la perra:

a) La gestación se confirma por medio de una ecografía y se comienza no antes de los 30 días posteriores al apareamiento. 1-3 µg/kg de misoprostol intravaginal 1 vez por día en forma concurrente con prostaglandina $F_{2\alpha}$ (*Lutalyse*®) a 0,1 mg/kg SC 3 veces por día, durante 3 días y luego 0,2 mg/kg SC 3 veces por día, hasta efecto. Vigilar la eficacia con evaluación ecográfica (Cain, 1999).

Como tratamiento adyuvante para la atopia:

a) La dosis buscada es 5 μg/kg oral 3 veces por día. Modesta

- mejoría de los signos clínicos con un costo relativamente alto (Olivry, Dunston y col., 2003).
- b) 6 µg/kg oral cada 8 horas, durante 30 días (Campbell, 1999).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Las mujeres embarazadas deben manipular la droga con prudencia.
- Si la diarrea u otros efectos adversos gastrointestinales se vuelven pronunciados o persistentes, reducir la dosis, o administrar con alimento, o aliviar con antiácidos a base de aluminio. Las diarreas graves pueden requerir terapia de sostén.

Química/Sinónimos

El misoprostol, es un análogo sintético de la prostaglandina E₁, que se presenta como un líquido viscoso amarillo que tiene un olor mohoso.

El misoprostol también se conoce como: SC-29333, Arthotec®, Arthrotec®, Artotec®, Artrenac Pro®, Artrotec®, Condrotec®, Corrigast®, Cyprostol®, Cytotec®, Cytolog®, Diclotec®, Glefos®, Menpros®, Misodex®, Misofenac®, Napratec®, Normulen®, Oxaprost® y Symbol®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben guardarse en recipientes bien cerrados, a temperatura ambiente. Después de la fabricación, se le asigna una fecha de vencimiento de 18 meses.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Misoprostol (tabletas): 100 μg y 200 μg; *Cytotec*® (Pfizer); genérico; (Rx).

MITOTANO

Lysodren®, o,p'-DDD

CITOTÓXICO ADRENAL; ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Agente citotóxico adrenal utilizado para el tratamiento médico del hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria.
- Cautela: gestación, diabetes mellitus, enfermedad hepática o renal preexistente.
- Efectos adversos: letargia, ataxia, debilidad, anorexia, vómito y/o diarrea. Posibles cambios hepáticos.
- ▶ Las recurrencias son frecuentes.
- ▶ Todos los perros medicados con mitotano deberían recibir suplementación adicional de glucocorticoides si son sometidos a situaciones de estrés (por ej., cirugía, trauma, enfermedad aguda).
- ▶ Es obligatorio mantener al paciente bajo control.
- ▶ Evitar la exposición de las personas a la droga.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, el mitotano se emplea sobre todo para el tratamiento médico del hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria, en particular en perros. También ha sido empleado para el tratamiento paliativo del carcinoma adrenal en las personas y los caninos.

Farmacología/Acciones

Si bien el mitotano se considera un agente citotóxico adrenal, en apariencia también puede inhibir la función adrenocortical sin causar destrucción celular. Los mecanismos de acción exactos para estos efectos no son comprendidos en su totalidad.

En los perros con hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria, el mitotano ha demostrado causar necrosis progresiva marcada de las zonas fascicular y reticular. Estos efectos se presentan con bastante rapidez (en general, a los 5-10 días de iniciar el tratamiento). Se ha mencionado que el mitotano respeta la zona glomerular y, por lo tanto, la síntesis de aldosterona no se ve afectada. Esto es sólo verdadero en parte, porque la zona glomerular también es afectada por el mitotano, pero es poco común notar clínicamente el impacto sobre la producción de aldosterona.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad sistémica es escasa. La absorción oral puede ser aumentada por medio de la administración de la droga con alimento (en especial, con elevado contenido de aceite/grasas). En las personas, se absorbe aproximadamente el 40% de una dosis oral, lográndose niveles séricos máximos a las 3-5 horas después de una dosis aislada. La distribución de la droga se produce hacia casi todos los tejidos del cuerpo. Se acumula en la grasa y no lo hace en las glándulas suprarrenales. Una mínima cantidad puede ingresar en el líquido cefalorraquídeo. Se desconoce si la droga atraviesa la placenta o si se distribuye en leche.

El mitotano tiene una vida media plasmática muy prolongada en las personas, con valores que varían de 18 a 159 días. La vida media sérica puede incrementarse en un paciente dado con dosis continuas, tal vez debido a un efecto de depósito en el tejido adiposo con la liberación posterior de la droga. El mitotano se metaboliza en el hígado y se excreta como metabolitos en orina y bilis. Aproximadamente el 15% de una dosis administrada por vía oral se excreta en bilis y el 10% en orina dentro de las 24 horas posteriores a la administración.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El mitotano está contraindicado en pacientes hipersensibles al mismo. Los pacientes con diabetes mellitus concurrente pueden tener rápidos cambios en los requerimientos insulínicos durante el período inicial del tratamiento. Estos animales deben ser supervisados de cerca hasta alcanzar la estabilidad clínica.

Los perros con enfermedad renal o hepática preexistente deben recibir la droga con cuidado y vigilancia más intensa.

Se ha mencionado que "...el hiperadrenocorticismo es una enfermedad clínica. Ningún perro debe ser tratado por esta enfermedad a menos que haya signos clínicos obvios, compatibles con el diagnóstico, lo que causa ansiedad en las personas" (Feldman, 2007).

Algunos clínicos recomiendan administrar prednisolona 0,2 mg/kg/día durante el período inicial del tratamiento (0,4 mg/kg/día en perros diabéticos) para reducir la posibilidad de efectos colaterales por el retiro agudo de los esteroides endógenos. Otros argumentan que la administración rutinaria de esteroides puede enmascarar los marcadores clínicos que denotan el punto final del tratamiento y tales fármacos deben ser suspendidos 2-3

días antes de llevar a cabo la estimulación con ACTH. Dado que, en los pacientes observados en forma adecuada, los efectos adversos que requieren corticoterapia pueden ser sólo necesarios en el 5% de los casos, los beneficios de la administración rutinaria de glucocorticoides pueden no estar justificados.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes observados con el comienzo del tratamiento en los perros comprenden letargia, ataxia, debilidad, anorexia, vómito y/o diarrea. Los efectos adversos por lo común se asocian con niveles de cortisol plasmático menores a 1 µg/dl, o con una disminución acelerada de las cortisolemias hacia el rango normal. Los efectos adversos también son más comunes en perros que pesan menos de 5 kg, lo cual puede deberse a la incapacidad para lograr dosis precisas. La incidencia de uno o más de estos efectos es, aproximadamente, 25% y en la mayoría de los casos son leves. Si se advierten efectos adversos, se recomienda detener temporalmente la administración de la droga y suplementar con glucocorticoides. Los propietarios deben ser provistos de un pequeño suministro de tabletas de predniso(lo)na para iniciar el tratamiento. Si los signos clínicos persisten 3 horas después de suplementar los esteroides, considerar otros problemas médicos. Los cambios hepáticos (congestión, atrofia centrolobulillar y degeneración grasa moderada a marcada) han sido identificados en los perros tratados con mitotano. Aunque no suelen asociarse con sintomatología clínica, estos efectos pueden ser más pronunciados con terapia a largo plazo o en perros con enfermedad hepática preexistente.

En cerca del 5% de los perros tratados, se puede necesitar un tratamiento a largo plazo con glucocorticoides y, en ocasiones, con mineralocorticoides. Todos los perros medicados con mitotano deberían recibir suplementación adicional de glucocorticoides si son sometidos a situaciones de estrés (por ej., cirugía, trauma, enfermedad aguda).

Las recurrencias no son poco frecuentes en los perros con síndrome de Cushing tratados con mitotano.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase C para su empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó al mitotano como clase D. (Contraindicada. Estas drogas demostraron ocasionar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

No se sabe si la droga ingresa en la leche. Debido a las posibles reacciones adversas en los lactantes, decidir si se suspende la lactación o el tratamiento.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontraron recomendaciones específicas referidas a las sobredosis con este medicamento. Debido a la toxicidad y la prolongada vida media de la droga, el vaciamiento estomacal y la administración de carbón y catárticos deberían ser considerados si la ingesta es reciente. Se recomienda que el paciente sea vigilado de cerca y reciba glucocorticoides, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo mitotano, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DEPRESORES DEL SNC. Si el mitotano es usado junto con drogas que causan depresión del SNC, es posible observar efectos depresores aditivos.
- INSULINA. Los perros diabéticos que están recibiendo insulina pueden tener disminuidos sus requerimientos insulínicos cuando se comienza con el tratamiento con mitotano.
- FENOBARBITAL. Puede inducir enzimas y reducir la eficacia del mitotano; por el contrario, el mitotano puede inducir enzimas microsomales hepáticas y aumentar el metabolismo del fenobarbital.
- ESPIRONOLACTONA. En los perros, se ha demostrado que la espironolactona bloquea la acción del mitotano; se recomienda usar otro diurético si es posible.

Consideraciones de laboratorio

- El mitotano se une en forma competitiva a la globulina ligadora de tiroxina y disminuye la cantidad de yodo unido a proteínas séricas. Las concentraciones séricas de tiroxina no cambian o apenas lo hacen, pero la T₄ libre se mantiene en el rango normal. El mitotano no afecta los resultados de la captación de T₃ por resina.
- El mitotano puede reducir las cantidades de 17-OHCS en orina, lo cual refleja o no la disminución de la cortisolemia o la secreción adrenal.

Posologias

■ CANINOS:

Para el tratamiento médico del hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria (hiperplasia adrenal bilateral): **Nota:** la información proporcionada a continuación (en "a" y "b") es una sinopsis de los protocolos terapéuticos que los autores toman como referencia. Es muy recomendable consultar las referencias originales y leer toda la discusión antes de instituir el tratamiento por primera vez.

a) Reducir 1/3 la ración de alimento del perro un día antes (de preferencia un sábado) de comenzar el tratamiento. El propietario debe dar 1/3 de la cuota diaria a la mañana y 1/3 al atardecer. Esto hará que el animal tenga bastante hambre. No se debe tratar ningún perro con hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria que tenga poco apetito. Iniciar el tratamiento en el hogar (un domingo): 25 mg/kg 2 veces por día con el alimento. No administrar glucocorticoides como rutina. Administrarlos ante la presentación de algunas de las siguientes situaciones: perro polidípsico cuyo consumo de agua se acerca a 60 ml/kg/día; perro que tarda en comer más de lo acostumbrado o desarrolla anorexia parcial o total; perro con vómitos, inusualmente apático o con diarrea. La observación de cualquiera de estos signos obliga al propietario a detener el tratamiento y llevar a la mascota al veterinario para ser examinada. Cualquier disminución del apetito indica que la fase de inducción del tratamiento ha sido completada. La ingesta de agua es un parámetro menos constante para determinar el punto final del tratamiento. A partir del 2º día de tratamiento, contactarse con el propietario a diario durante la fase de inducción para controlar la situación y estimularlo a continuar la terapia. Cuando el apetito del perro se ve reducido o han transcurrido 8 días de la fase de inducción (lo que ocurra primero) se revisa la anamnesis, se vuelve a realizar un examen físico y se evalúan la respuesta con ACTH y la concentración sérica de NUS, sodio y potasio. El tratamiento exitoso está marcado por una concentración sérica de cortisol previo y posterior a la ACTH superior a 1,5 μg/dl e inferior a 5 μg/dl. El objetivo de la terapia es alcanzar la resolución de los signos clínicos. La mayoría de los perros responden a los 4-9 días de tratamiento.

Tratamiento de mantenimiento: esta fase comienza una vez que el propietario considera que el perro ha mejorado o está normal, o si el cortisol sérico posACTH es <5 µg/dl (nota: la referencia menciona 54 g/dl pero esto es un "error" obvio). Cada perro debe ser tratado individualmente. Por lo general, los perros reciben 25-50 mg/kg por semana. Cuando el cortisol es <1 μg/dl, retirar el medicamento durante 2 semanas y volver a comenzar el tratamiento a razón de 25 µg/kg/semana. Siempre que sea posible, la dosis semanal del medicamento debe ser dividida en tantas tomas como sea posible (por ej., si un perro está recibiendo 500 mg/semana, dividir la tableta en cuartos y darla 4 veces por semana). Una vez transcurridas 4 semanas desde el comienzo del tratamiento, volver a realizar la estimulación con ACTH. Si el resultado posACTH está entre 1 y 3,5 µg/dl, el perro recibirá 25 µg/kg/semana y se lo vuelve a controlar a las 4 semanas. Si el resultado está entre 3,5-7,5 μg/dl, el perro recibirá 50 mg/kg/semana y se lo vuelve a controlar en 4 semanas. Si el cortisol es >7,5 µg/dl, asegurarse de que el medicamento está siendo apropiadamente administrado; si esto es así, se puede mezclar el producto con aceite de maíz o con alimento. Estos animales deben ser evaluados en busca de otras alteraciones (por ej., enfermedad renal, diabetes mellitus). Los resultados de la estimulación con ACTH deben ser usados como una guía para el ajuste de la dosis, pero la opinión del propietario es el factor más importante (Feldman, 1989; Feldman, 2000; Feldman, 2007).

b) Fase de inducción: 30-50 mg/kg/día oral con una comida, 1 vez por día o dividida en 2 tomas diarias, durante 7-10 días. Si se presentan efectos adversos (letargia, vómitos, debilidad, diarrea), suspender la administración del mitotano y administrar glucocorticoides (prednisolona a 0,15-0,25 mg/kg/ día) hasta que el perro pueda ser evaluado. Si ocurre la disminución del apetito, suspender la administración del mitotano y efectuar la prueba por estimulación con ACTH. Realizar esta prueba hacia el final del período de 10 días o antes si ocurren efectos adversos. El objetivo es tener al valor de cortisol pre y posACTH entre 1-5 µg/dl (normal para la mayoría de los laboratorios). Si el valor pre y posACTH <1 µg/dl, suspender temporariamente la administración de mitotano y suplementar con glucocorticoides hasta que el corticol circulante se normalice (por lo general, en 2-4 semanas, aunque puede llevar varias semanas). Si el valor pre y posACTH está por encima de lo normal, continuar diariamente con el mitotano y volver a controlar el valor de cortisol mediante la estimulación con ACTH a intervalos de 5-10 días, hasta que el nivel se encuentre dentro del rango normal.

Comenzar con el mantenimiento cuando se registre un valor de cortisol posACTH dentro del rango normal. En un comienzo, administrar el mitotano a 35-50 mg/kg/semana en 2-3 tomas divididas. Si se presentan efectos adversos, suspender la administración del mitotano y suplementar con glucocorticoides hasta que el perro pueda ser evaluado mediante electrólitos séricos y prueba de estimulación con ACTH (Kintzer, 2007).

c) Destrucción completa intencional de la corteza adrenal como una alternativa al tratamiento tradicional con mitotano. Mitotano a 75-100 mg/kg por día, durante 25 días consecutivos, en 3-4 tomas diarias junto con las comidas. Se debe administrar prednisona de por vida, que se inicia a 0,1-0,5

mg/kg oral 2 veces por día junto con mineralocorticoides. La dosis de la prednisona es disminuida gradualmente después de completar el protocolo de 25 días. La recaída es común y es necesario repetir periódicamente la prueba de estimulación con ACTH. Puede ser considerado más costoso que el manejo tradicional debido a los costos asociados con el tratamiento del perro addisoniano (Nelson, 2003c).

d) Ablación adrenal total para el manejo del síndrome de Cushing: mitotano a 100 mg/kg/día, dividido en 2 tomas, durante 30 días. Suplementar con acetato de cortisona a 2 mg/kg/día, dividido 2 veces por día, y acetato de fludrocortisona a 0,1 mg/4,5 kg/día, oral. Ambos fármacos comienzan a ser administrados el día 1 del tratamiento con mitotano. La dieta es suplementada con 1-5 g de cloruro de sodio por día. Una semana después de la fase de inducción con mitotano, el acetato de cortisona se reduce a 1 mg/kg/día. La evaluación de los electrólitos y la prueba de estimulación con ACTH se efectúan al final de la inducción, cada 6 meses, y toda vez que el animal experimente signos compatibles con hipoadrenocorticismo o hiperadrenocorticismo. Esta forma de manejo demanda un seguimiento de cerca y el tratamiento diario a largo plazo. Se requiere una atención cuidadosa en casos de estrés y de enfermedades extraadrenales (Bruyette, 2002a).

Para el tratamiento médico paliativo de carcinomas adrenales o el tratamiento médico de adenomas adrenales:

En un comienzo, 50-75 mg/kg oral en dosis diarias divididas durante 10-14 días. Puede suplementarse con predniso(lo)na a 0,2 mg/kg/día. Detener el tratamiento y evaluar si se presentan efectos adversos. Después de la etapa terapéutica inicial, hacer una prueba de estimulación con ACTH (no administrar predniso[lo]na en la mañana del estudio). Si la cortisolemia basal o posACTH está reducida pero todavía está por encima del punto final terapéutico (<1 µg/dl), repetir la terapia durante 7-14 días adicionales y repetir el procedimiento de evaluación. Si la cortisolemia posACTH se mantiene muy elevada o no cambia, incrementar el mitotano hasta 100 mg/kg/día y repetir la estimulación con ACTH a intervalos de 7-14 días. Si-se mantiene muy elevada, incrementar la dosis en 50 mg/kg/día cada 7-14 días, hasta que haya respuesta o se produzca intolerancia a la droga. Ajustar la dosis según sea necesario en función de la tolerancia del paciente o la respuesta a la ACTH. Cuando se alcanzan niveles de cortisolemia posACTH indetectables o bajos normales, continuar con mitotano a 100-200 mg/kg/semana en tomas divididas, con suplementación de glucocorticoides (predniso[lo]na a 0,2 mg/kg/día). Repetir la estimulación con ACTH en 1-2 meses; continuar con la misma dosis si el cortisol se mantiene en <1 μg/dl. Si el cortisol incrementa a 1-4 μg/dl, aumentar la dosis de mantenimiento en un 50%. Si la cortisolemia basal o pos-ACTH supera los 4 µg/dl, reiniciar el tratamiento diario (50-100 mg/kg/día) como ya se describió. Una vez estabilizado el paciente, repetir la prueba de estimulación con ACTH a intervalos de 3-6 meses (Kintzer y Peterson, 1989).

HURONES:

Para el tratamiento médico del hiperadrenocorticismo, cuando no se realiza cirugía o el tumor fue resecado parcialmente:

a) 50 mg/hurón oral 1 vez por día, durante 1 semana; luego, 50 mg 2-3 veces/semana. En una farmacia se deben preparar cápsulas con 50 mg. Las cápsulas pueden ser administradas con facilidad si se cubren con una sustancia como *Nutrical* (Rosenthal y Peterson, 2000).

Controles

Al comienzo y según se requiera (véase Posologías):

- Anamnesis y examen físico (incluir consumo de líquidos y alimentos, peso corporal).
- NUS, hemograma completo, enzimas hepáticas, glucemia, respuesta a la ACTH, electrólitos séricos (sodio/potasio).

Información al cliente

- Los propietarios deben ser instruidos sobre los efectos adversos de la droga y los signos clínicos del hipoadrenocorticismo agudo.
- Es mejor administrar este medicamento junto con las comidas.
- Debido a la posible toxicidad grave asociada con este agente, los propietarios deberían utilizar guantes o lavar sus manos después de administrarlo, y mantener las tabletas lejos del alcance de niños o mascotas.

Química/Sinónimos

El mitotano, también conocido en medicina veterinaria como o,p'-DDD, se relaciona estructuralmente con el famoso insecticida clorofenotano (DDT). Se presenta como un polvo cristalino blanco con un olor algo aromático. Es casi insoluble en agua y soluble en alcohol.

El mitotano también se conoce como: CB-313, o,p'DDD, NSC-38721,WR-13045 o *Lisodren*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C) en recipientes herméticos y fotorresistentes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Mitotano (tabletas ranuradas) 500 mg; *Lysodren*[®] (Bristol-Myers Squibb Oncology); (Rx).

MITOXANTRONA, CLORHIDRATO DE

Novantrone®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico que puede ser de utilidad para varias enfermedades neoplásicas.
- Contraindicaciones (relativas): mielosupresión, infección concurrente, deterioro de la función cardíaca, o pacientes que ya recibieron drogas citotóxicas o radioterapia.
- Cautela: sensibilidad a la droga, hiperuricemia o hiperuricuria, deterioro de la función hepática.
- ▶ Efectos adversos: anormalidades gastrointestinales dependientes de las dosis, mielosupresión, letargia, convulsiones (gatos).
- ▶ Relativamente costosa.
- La depuración renal de la droga es mínima.

Usos/Indicaciones

La mitoxantrona puede ser de utilidad en el tratamiento de varias enfermedades neoplásicas en perros y gatos, incluyendo linfosar-

coma, adenocarcinoma renal y mamario, carcinoma de células escamosas, sarcoma fibroide, carcinoma tiroideo y de células transicionales y hemangiopericitoma.

Como la depuración renal es mínima (10%), puede administrarse en gatos con insuficiencia renal con mayor seguridad que la doxorrubicina.

Farmacología/Acciones

Mediante intercalación entre las bases e interacción electrostática no intercalativa, la mitoxantrona se une al ADN e inhibe las síntesis de ADN y ARN. No tiene especificidad por fase de ciclo celular, pero parece ser más activa durante la fase S.

Farmacocinética

La mitoxantrona se distribuye con rapidez y en forma extensa luego de la infusión IV. Las máximas concentraciones de la droga se encuentran en hígado, corazón, tiroides y glóbulos rojos. En las personas, la afinidad por las proteínas plasmáticas es, aproximadamente, el 78%. La mitoxantrona se metaboliza en el hígado, pero la mayor parte de la droga se excreta sin modificar en la orina. La vida media en las personas promedia casi 5 días como resultado de la captación, fijación y lenta liberación por los tejidos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La mitoxantrona presenta una contraindicación relativa (riesgos vs beneficios) en animales con mielosupresión, infección concurrente, deterioro de la función cardíaca o pacientes que ya recibieron drogas citotóxicas o radioterapia. Debe ser empleada con prudencia en pacientes con sensibilidad a la droga, hiperuricemia o hiperuricuria, o deterioro de la función hepática.

Efectos adversos

En perros y gatos, los efectos incluyen anormalidades gastrointestinales (vómito, anorexia, diarrea) dependientes de las dosis y mielosupresión (sepsis). El nadir de los glóbulos blancos se presenta, en general, a los 10 días. Cierta evidencia asegura que la administración del factor estimulante de colonia granulocito (recombinante) puede disminuir la magnitud y la duración de la mielodepresión. También puede observarse letargia. Algunos gatos medicados con esta droga también desarrollaron convulsiones.

A diferencia de la doxorrubicina, la cardiotoxicidad todavía no fue comunicada en los perros y se presenta sólo en raras ocasiones en las personas. Otros efectos adversos menos frecuentes o rara vez descritos en seres humanos y que podrían ser posibles en los perros comprenden: conjuntivitis, ictericia, insuficiencia renal, convulsiones, reacciones alérgicas, trombocitopenia, irritación o flebitis en el sitio de inyección. La necrosis tisular asociada con extravasación sólo fue denunciada en unos pocos casos humanos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA categoriza a esta droga en la clase \boldsymbol{D} para su empleo durante la gestación. (Existe evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de la droga pueden ser aceptables en la mujer gestante a pesar de los riesgos.)

La mitoxantrona se excreta en la leche y se han observado concentraciones significativas (18 ng/ml) 28 días después de la última dosis en las mujeres. Debido a la posibilidad de importantes efectos adversos en los lactantes, se recomienda emplear un sustituto lácteo.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a la posible toxicidad grave vinculada con este agente, las determinaciones de la dosis deben efectuarse con cuidado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo mitoxantrona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DOXORRUBICINA, DAUNORRUBICINA O RADIOTERAPIA. Los riesgos de cardiotoxicidad pueden estar aumentados en aquellos pacientes que han recibido doxorrubicina, daunorrubicina o radioterapia sobre el mediastino.
- DROGAS INMUNOSUPRESORAS (por ej., azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides). El uso de otras drogas inmunosupresoras puede aumentar el riesgo de infección.
- DROGAS MIELOSUPRESORAS (por ej., cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina). Usar con mucho cuidado en conjunto con otras drogas con efectos mielosupresores, incluyendo otros antineoplásicos; la mielosupresión puede ser aditiva.
- VACUNAS A VIRUS VIVOS. Las vacunas a virus vivos deben ser usadas con cautela (si es que deben ser usadas) durante el tratamiento.

Consideraciones de laboratorio

- La mitoxantrona puede incrementar los níveles de ácido úrico. Se pueden necesitar drogas como el alopurinol para controlar la hiperuricemia.
- Las pruebas de función hepática pueden volverse anormales, indicando hepatotoxicidad.
- La mitoxantrona puede colorear la orina de azul-verdoso.

Posologías

Para hallar más información, véanse los protocolos presentes en el apéndice u otros de numerosas referencias como: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition. (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Como agente alternativo para el tratamiento de varias enfermedades neoplásicas (véase Indicaciones):

- a) Para el carcinoma de células transicionales: 5 mg/m² IV cada 21 días, con piroxicam (0,3 mg/kg oral 1 vez por día) (Chun, 2007a).
- b) Para el linfoma, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células transicionales, los tumores de las glándulas mamarias, etc.: la dosis efectiva es 6 mg/m² IV cada 2-3 semanas (Ogilvie, 2003a).
- c) Como agente de rescate único para linfoma: 5,5-6 mg/m² IV cada 3 semanas (Meleo, 2003).
- d) Como agente de rescate para el linfoma canino: 6 mg/m² IV cada 2-3semanas. Controlar el hemograma completo en el día 7 de tratamiento; se puede repetir el protocolo en el día 14 o 21 si el perro muestra respuesta completa o parcial. Combinada con DTIC (dacarbacina) puede mejorar la tasa de respuesta en perros con linfomas refractarios, pero no hay estudios disponibles al respecto (Rassnick, 2006).
- e) Para los desórdenes linfoproliferativos: 5-6 mg/m² cada 3 semanas (Gilson y Page, 1994).
- f) Para el carcinoma de células transicionales después de la

ablación por láser del tumor primario: mitoxantrona a 5 mg/m² IV cada 3 semanas, 4 aplicaciones. Se administró piroxicam a una dosis de 0,3 mg/kg oral 1 vez por día por el resto de la vida del perro (Upton, Tanger y col., 2006).

FELINOS:

- a) Para sarcomas de partes blandas: 6-6,5 mg/m² IV cada 3-4 semanas, por 4-6 aplicaciones (Keller y Helfand, 1994).
- b) Dosis efectiva: 6,5 mg/m² IV cada 2-3 semanas (Ogilvie, 2003a).
- c) Como agente de rescate único para linfoma: 6-6,5 mg/m² IV cada 3 semanas (Meleo, 2003).

Controles

- Hemograma completo, con recuento diferencial y plaquetario (véase Efectos adversos).
- Eficacia.
- Radiología torácica, electrocardiograma u otros estudios cardíacos, si se evidencia sintomatología cardíaca.
- Pruebas de función hepática, si hay ictericia u otros signos de hepatotoxicidad.
- Niveles séricos de ácido úrico en pacientes susceptibles.

Información al cliente

- Los propietarios deben ser informados sobre los posibles costos y toxicidades asociadas con el tratamiento.
- Puede presentarse una coloración verde-azulada de la orina o un color azulado de la esclerótica, pero no son motivo de preocupación.
- El propietario debe comunicar de inmediato al veterinario cualquier signo clínico asociado con toxicidad.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de mitoxantrona es un antineoplásico antracenediona sintético. Se presenta como un polvo azul oscuro, poco soluble en agua; casi insoluble en acetona, acetonitrilo y cloroformo; y poco soluble en alcohol metílico.

La mitoxantrona también se conoce como: L-232315, DHAD, diclorhidrato de dihidroxiantracenodiona, mitoxantroni hydrochloridum, NSC-301739, Formyxan®, Genefadron®, Micraleve®, Misostol®, Mitoxal®, Mitoxgen®, Mitroxone®, Neotalem®, Novantron®, Novantrone®, Oncotron®, Onkotrone® o Pralifan®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El clorhirato de mitoxantrona debe ser almacenado a temperatura ambiente. Si bien el fabricante recomienda no congelarlo, un estudio (Mauldin, 2002) demostró que la droga mantenía sus efectos citotóxicos cuando era congelada y descongelada a diversos intervalos durante un período de 12 meses. No mezclar ni utilizar la misma tubuladura IV con infusiones de heparina (pueden formarse precipitados). En el presente, no se recomienda mezclarla con otras drogas IV.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Mitoxantrona, clorhidrato de (inyectable): 2 mg (de base)/ml, libre de conservantes en frascos multidosis de 10 ml, 12,5 ml y 15 ml; *Novantrone*® (Serono); (Rx).

MORANTEL, TARTRATO DE

Rumatei®

ANTIPARASITARIO

Consideraciones al recetar

- Antihelmíntico de empleo poco frecuente para rumiantes.
- ▶ Contraindicaciones: ninguna.
- ▶ Efectos adversos: gran margen de seguridad; los signos clínicos de sobredosis incluyen aumento de la frecuencia respiratoria, sudoración profusa, ataxia u otros efectos colinérgicos.

Usos/Indicaciones

El morantel está indicado para la erradicación de los siguientes parásitos del ganado: formas maduras de *Haemonchus* spp, *Ostertagia* spp, *Trichostrongylus* spp, *Nematodirus* spp, *Cooperia* spp y *Oesophagostomum radiatum*. También se lo utiliza en otras especies de rumiantes.

Farmacología/Acciones

Similar al pirantel, el morantel actúa como agente bloqueante neuromuscular despolarizante en los parásitos susceptibles, con lo cual paraliza al organismo. La droga posee propiedades nicotínicas y opera de un modo similar a la acetilcolina. También inhibe la fumarato reductasa en *Haemonchus* spp.

El morantel es más lento que el pirantel en su comienzo de acción, pero es aproximadamente 100 veces más potente.

Farmacocinética

Después de la administración oral, el morantel se absorbe con rapidez a través del abomaso y el intestino delgado. Los niveles máximos se presentan a las 4-6 horas posteriores a la administración. La droga se metaboliza con rapidez en el hígado. Dentro de las 96 horas de la administración, el 17% se excreta por orina y el resto por materia fecal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No existen contraindicaciones absolutas para el empleo de esta droga.

Efectos adversos

En las dosis recomendadas, los efectos adversos no son habituales. Para mayor información, véase Sobredosificación.

Seguridad en reproducción y lactancia

El morantel se considera en general seguro durante la gestación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El tartrato de morantel tiene un amplio margen de seguridad. En el ganado, las dosis de hasta 200 mg/kg (20 veces la dosis recomendada) no produjeron reacciones tóxicas. La DL_{50} en ratones es de 5 g/kg. Los signos clínicos de toxicidad que podrían ser observados incluyen incremento de la frecuencia respiratoria, sudoración profusa (en animales con glándulas sudoríparas), ataxia y otros efectos colinérgicos.

Estudios de toxicidad crónica han sido realizados en bovinos y ovinos. Dosis equivalentes a 4 veces la recomendada fueron administradas en ovinos sin efectos perjudiciales detectables. El ga-

nado que recibió 2,5 veces la dosis recomendada durante 2 semanas no demostró signos tóxicos.

Interacciones medicamentosas

- BENTONITA. No agregar al alimento que contiene bentonita.
- LEVAMISOL, PIRANTEL. Debido a mecanismos de acción (y toxicidad) similares, no se recomienda el uso concurrente de morantel con pirantel o levamisol.
- ORGANOFOSFORADOS, DIETILCARBAMACINA. Hay que intensificar la observación por la presencia de efectos adversos con el uso concomitante con organofosforados o dietilcarbamacina.
- PIPERACINA. Tiene un mecanismo de acción antagónico; no usar con morantel.

Posologías

BOVINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 9,68 mg/kg oral (Paul, 1986).
- b) En el alimento, a razón de 0,44 g de tartrato de morantel /45 kg de peso. Utilizar 4,5 kg de premezcla/tonelada de alimento/45 kg de peso (Instrucciones en el prospecto del producto; *Rumatel*® Philbro).
- c) 8,8 mg/kg oral (Roberson, 1988b).

OVINOSY CAPRINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) Cabras: como único agente terapéutico a 0,44 g de tartrato de morantel por cada 45 kg de peso. Debe haber disponible agua fresca todo el tiempo. La exposición constante al parásito puede requerir un nuevo tratamiento en 2-4 semanas (Instrucciones en el prospecto del producto *Goat Care 2X®* - Durvet).
- b) Ovejas: 10 mg/kg oral (Roberson, 1988b).
- c) Cabras: 10 mg/kg oral (de la Concha, 2002).

Química/Sinónimos

El tartrato de morantel, un antiparasitario tetrahidropirimidina, se presenta como un sólido cristalino casi inodoro, blanquecino a amarillo pálido, que es soluble en agua. El punto de fusión varía entre 167 y 171 °C. La sal tartrato es equivalente al 59,5% de la actividad de base.

El tartrato de morantel también se conoce como: CP-12009-18, moranteli hydrogenotartras o UK-2964-18, *Goat Care-2X® y Rumatel®*.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos con morantel deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C, 59-86 °F) y protegidos de la luz, a menos que el fabricante indique lo contrario.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Morantel, tartrato de (pellets medicados): 0,194% (880 mg/450 g) en 1,36 kg (para tratar cabras de 5,5-22,5 kg) y 4,5 kg (para tratar cabras de 18-22,5 kg). *Goat Care-2X*® (Durvet); (producto de venta libre). No se menciona tiempo de retiro en el prospecto. No mezclar con alimentos que contengan bentonita.

Morantel, tartrato de (premezcla medicada): 88 g de morantel/450 g, en bolsas de 11,25 kg. *Rumatel® Medicated Premix-88* (Philbro); (producto de venta libre). Aprobado para su empleo en ganado de

carne o lechero. Tiempo de retiro para ordeñe (en dosis autorizadas) = ninguno. Tiempo de retiro para faena (en dosis autorizadas) = 14 días.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

MORFINA, SULFATO DE

AGONISTA OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- ▶ Analgésico opioide clásico.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga, diarrea causada por ingestión de tóxicos.
- Cautela extrema: enfermedad respiratoria o disfunción respiratoria aguda.
- Cautela: hipotiroidismo, insuficiencia renal grave (uremia aguda), insuficiencia adrenocortical, pacientes gerontes o muy debilitados, trauma craneano o aumento de la presión intracraneana y cuadros abdominales agudos (por ej., cólico).
- ▶ Efectos adversos: liberación de histamina, depresión respiratoria, broncoconstricción, depresión del SNC, dependencia física (con empleo prolongado), hipertermia (bovinos, cabras, caballos y gatos), hipotermia (perros, conejos); los efectos gastrointestinales pueden incluir náuseas, vómitos e hipoperistalsis intestinal, y defecación (en perros).
- ▶ Sustancia controlada C-II.

Usos/Indicaciones

La morfina se emplea en el tratamiento del dolor agudo en perros, gatos, caballos, cerdos, ovejas y cabras. También puede ser aprovechada como medicamento preanestésico en perros y porcinos. Asimismo, se ha empleado como antitusivo, antidiarreico y terapia adyuvante para algunas anormalidades cardíacas (véase Posologías) en caninos.

Farmacología/Acciones

Los agonistas símil morfina (morfina, meperidina, oximorfona) tienen su actividad primaria sobre los receptores *mu* con cierta actividad posible sobre los receptores delta. Los principales efectos farmacológicos de estos agentes incluyen: analgesia, actividad antitusiva, depresión respiratoria, sedación, vómitos, dependencia física y alteraciones intestinales (constipación/defecación). Los efectos farmacológicos secundarios: sobre el SNC, euforia, sedación y confusión; a nivel cardiovascular, bradicardia debido a estimulación vagal, posible depresión de los receptores alfa-adrenérgicos que provoca vasodilatación periférica, disminución de la resistencia periférica, inhibición de los barorreceptores, hipotensión ortostática y síncope; sobre el aparato urinario, aumento del tono del esfínter vesical que puede inducir retención urinaria.

Los efectos de la morfina sobre el SNC son irregulares y específicos de especie. Los gatos, caballos, ovejas, cabras, vacas y cerdos pueden exhibir efectos estimulantes después de la inyección de morfina, mientras que los perros, seres humanos y otros primates muestran depresión del SNC. Los perros y los gatos son sensibles a los efectos eméticos de la morfina, pero en los felinos se requieren dosis significativamente más altas para que ocurran los vómitos. Esta acción es el resultado de la estimulación directa de la zo-

na quimiorreceptora gatillo. Otras especies (caballos, rumiantes y cerdos) no responden a los efectos eméticos de la morfina. Similar a la meperidina, la morfina puede influir en la liberación de histamina desde los mastocitos.

La morfina es un antitusivo central efectivo en los perros. Después de su administración, se puede evidenciar hipotermia en perros y conejos, mientras que la hipertermia puede registrarse en bovinos, cabras, caballos y gatos. La morfina puede inducir miosis (pupilas puntiformes) en seres humanos, conejos y caninos.

Si bien la morfina se considera un depresor respiratorio, inicialmente las respiraciones son estimuladas en los perros. Puede aparecer el jadeo como resultado del incremento de la temperatura corporal. Muchas veces, sin embargo, la temperatura corporal puede disminuir debido a un reajuste del "termostato corporal". En la medida que se incrementa la depresión del SNC y se resuelve la hipertermia, la respiración puede deprimirse. La morfina en dosis moderadas a altas también puede provocar broncoconstricción en los perros.

Los efectos cardiovasculares de la morfina en los perros están en contraste directo con los observados en personas. En caninos, la morfina causa vasconstricción coronaria con el resultante aumento de la resistencia vascular coronaria y disminución temporal de la presión arterial. Tanto la bradicardia como la taquicardia pueden presentarse en los perros. Si bien la morfina se ha utilizado durante años como sedante/analgésico en el tratamiento del infarto miocárdico y la insuficiencia cardíaca congestiva en las personas, sus efectos en los perros hacen que sea una opción menos que óptima en los cuadros de insuficiencia cardiopulmonar. No obstante, su administración ha sido recomendada por varios clínicos en el tratamiento inicial del edema cardiogénico canino.

Los efectos de la morfina sobre el tracto gastrointestinal consisten principalmente en una disminución de la motilidad y las secreciones. Sin embargo, el perro defecará en forma inmediata posterior a la inyección de morfina, luego exhibirá los signos de hipomotilidad intestinal reducida y, por último, puede producirse constipación. Las secreciones biliar y gástrica disminuyen después de la administración de morfina, pero la secreción de ácido clorhídrico es compensada más tarde por hipersecreción (por encima de la normal) de ácido.

Al principio, la morfina puede inducir micción, pero con dosis más altas (>2,4 mg/kg, IV) puede disminuirla en forma sustancial por aumento de liberación de la hormona antidiurética (HAD). La morfina también puede inducir hipertonía vesical, lo que puede aumentar las dificultades en la micción.

Farmacocinética

La morfina se absorbe cuando se administra por las vías IV, IM, SC y rectal. Aun cuando se absorbe por vía oral, la biodisponibilidad es reducida, probablemente como resultado de un elevado efecto de primer paso. La morfina se concentra en riñones, hígado y pulmones; en el SNC se encuentra en menores cantidades. Si bien en los tejidos parenquimatosos los niveles son inferiores, la mayor parte de la morfina libre se localiza en el músculo esquelético. La morfina atraviesa la placenta y puede suceder la narcotización de los recién nacidos si las madres reciben la droga antes del parto. Estos efectos pueden ser revertidos con rapidez mediante naloxona. Cantidades reducidas de morfina también se distribuyen en la leche de las madres lactantes.

La principal vía de eliminación de la morfina es por metabolización en el hígado, principalmente mediante glucuronidación. Como en los felinos esta ruta metabólica es deficiente, probablemente la vida media sea prolongada. El metabolito glucuronidado es excretado por los riñones.

Después de la administración IV en perros, la morfina tiene un volumen de distribución de casi 7,5 L/kg y una depuración aproximada de 83 ml/kg/minuto. Su vida media de eliminación es algo mayor a 1 hora. La biodisponibilidad oral de las tabletas de liberación extendida es muy variable y esta formulación tiene absorción errática en pacientes caninos.

En los caballos, a una dosis de 0,1 mg/kg IV, la vida media sérica de la morfina es 88 minutos y la droga se detecta en suero durante 48 horas y en la orina hasta 6 días. Se considera que la vida media en felinos se aproxima a las 3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Todos los opioides deben ser utilizados con cautela en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), y en animales gerontes o muy debilitados. La morfina está contraindicada en pacientes hipersensibles a los analgésicos narcóticos, en aquellos medicados con inhibidores de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO) o en los que tienen diarrea causada por la ingestión de toxinas hasta que éstas hayan sido eliminadas del tracto gastrointestinal.

La morfina debe ser utilizada con extrema prudencia en pacientes con traumatismo craneano, incremento de la presión intracraneana y cuadros abdominales agudos (por ej., cólicos) porque puede dificultar el diagnóstico o el curso clínico de tales procesos. La morfina también puede incrementar la presión intracraneana secundaria a vasodilatación cerebral como resultado de la elevación de la PaCO₂ originada por la depresión respiratoria. Iguales cuidados se requieren en los pacientes aquejados por enfermedad respiratoria o disfunción respiratoria aguda (por ej., edema pulmonar secundario a la inhalación de humo).

Debido a sus efectos sobre la vasopresina (HAD), la morfina debe ser administrada con prudencia en los animales afectados por uremia aguda. El flujo de orina disminuye hasta el 90% en perros medicados con dosis altas de morfina.

Los pacientes neonatos, debilitados o gerontes pueden ser más susceptibles a los efectos de la morfina y requerir dosis inferiores. En los pacientes con enfermedad hepática grave puede prolongarse la duración de acción de la droga.

Los analgésicos opioides también están contraindicados en los pacientes que han sido atacados por los escorpiones *Centruroides sculpturatus Ewing* y C. gertschi Stahnke porque pueden potenciar estos venenos.

Efectos adversos

En las dosis usuales, la preocupación primaria es el efecto de los opioides sobre la función respiratoria. La declinación del volumen de ventilación pulmonar, la depresión del reflujo tusivo y la desecación de las secreciones respiratorias pueden resultar perjudiciales en un paciente susceptible. La broncoconstricción (¿secundaria a liberación de histamina?) después de la dosis IV fue descrita en perros.

Los efectos gastrointestinales pueden incluir: náuseas, vómitos y reducción de la peristalsis intestinal. La mayoría de los perros defecan después de una dosis inicial de morfina. Los caballos que exhiben signos de cólico leve pueden enmascarar los signos clínicos si reciben analgésicos narcóticos.

Los efectos de la morfina sobre el SNC son específicos de las dosis y las especies. Los animales que son estimulados por la morfina, pueden exhibir cambios en el comportamiento, aparecer inquietos y, en dosis muy altas, tener convulsiones. Los efectos de-

presores sobre el SNC pueden disminuir las capacidades de los perros de trabajo.

Puede haber cambios en la temperatura corporal. Las vacas, las cabras, los caballos y los gatos pueden exhibir signos de hipertermia, mientras que los conejos y los perros pueden desarrollar hipotermia.

La administración prolongada puede fomentar la dependencia física.

Seguridad en reproducción y lactancia

La transferencia placentaria de los opioides es rápida. En las personas, la FDA categoriza a esta droga como clase C. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a la morfina como clase B. (Segura si se emplea en forma prudente. Los estudios en animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros o gatos, o son seguras si no son administradas en un animal con preñez a término.)

La morfina se excreta en la leche, pero los efectos sobre los lactantes pueden no ser importantes cuando se emplea durante lapsos breves. Sin embargo, se presentaron síntomas de abstinencia en bebés lactantes cuando se detuvo la ingesta materna de un analgésico opioide. Decidir si se aceptan los riesgos, se suspende la lactación o se interrumpe la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis pueden ocasionar depresión respiratoria y/o nerviosa central marcada en la mayoría de las especies. Los recién nacidos pueden ser más susceptibles a estos efectos que los adultos. Las dosis parenterales mayores de 100 mg/kg se consideran fatales en caninos. Otros efectos tóxicos pueden incluir colapso cardiovascular, hipotermia e hipotonía del músculo esquelético. Algunas especies, como caballos, gatos, cerdos y vacas pueden mostrar excitabilidad del SNC (hiperreflexia, tremores) y convulsiones en dosis altas, o si administra por vía IV rápida. La naloxona es el agente de elección en el tratamiento de la depresión respiratoria. En sobredosis masivas, se pueden necesitar dosis repetidas de naloxona. Los animales deben ser supervisados de cerca porque los efectos de la naloxona pueden disminuir antes de que la morfina alcance niveles subtóxicos. El soporte respiratorio mecánico también debe ser considerado en cuadros de depresión respiratoria pronunciada.

El pentobarbital ha sido sugerido como tratamiento para la excitación nerviosa central y las convulsiones en los gatos. Se debe tener cautela extrema porque los barbitúricos y los narcóticos pueden tener efectos aditivos sobre la depresión respiratoria.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo morfina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS DEPRESORES DEL SNC (por ej., agentes anestésicos, antihistamínicos, fenotiacínicos, barbitúricos, tranquiliantes, alcohol, etc.) Pueden causar un aumento de la depresión respiratoria o neurológica central cuando se usa con la morfina.
- DIURÉTICOS. Los opiáceos pueden disminuir la eficacia de los diuréticos en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (por ej., amitraz y, quizás, selegilina). Usar los inhibidores de la MAO junto con morfina con extrema precaución ya que la meperidina (un opioide relacionado) está contraindicada en las personas que reciben inhibidores de la MAO por un período de al menos 14 días desde la última dosis de estos inhibidores. Algunas personas han exhibido signos de sobredosis de opiáceos después de haber recibido dosis terapéuticas de meperidina mientras tomaban inhibidores de la MAO.
- RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO. La morfina puede aumentar el bloqueo neuromuscular.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc.)
 La morfina puede exacerbar los efectos de estos antidepresivos.
- WARFARINA. Los opiáceos pueden potenciar la actividad anticoagulante.

Consideraciones de laboratorio

■ Los valores de amilasa y lipasa en plasma pueden permanecer aumentados hasta 24 horas luego de la administración de los analgésicos opiáceos, porque éstos pueden incrementar la presión del tracto biliar.

Posologías

CANINOS:

Para la analgesia (dolor agudo):

- a) 0,5-2 mg/kg IM o SC cada 3-4 horas. Para la administración IV LENTA utilizar el 10% de una dosis IM (Hendrix y Hansen, 2000).
- b) Para el dolor posquirúrgico: 0,25-2 mg/kg IM o SC o como infusión IV a velocidad constante a razón de 0,05-0,2 mg/kg/hora (Grubb, 2007).
- c) 0,5-2 mg/kg SC o IM cada 4-6 horas; 0,1-0,2 mg/kg IV cada 1-2 horas (Gaynor, 2007).
- d) 0,05-1 mg/kg IV cada 1-4 horas; como infusión IV a velocidad constante a 0,1-0,5 mg/kg/hora; 0,2-2 mg/kg IM o SC cada 2-4 horas; 0,5-1 mg/kg oral cada 6-8 horas (Hansen, 2007b).
- e) Empleando el producto de liberación sostenida oral: 1,5-3 mg/kg oral cada 12 horas (Hardie, 2000). (Nota: una investigación reciente [KuKanich, Papich y col., 2004] demostró que la preparación oral de liberación sostenida experimenta absorción errática en perros, y los autores concluyeron que los perros no pueden ser dosificados en forma práctica por vía oral.)

Administración epidural para el control del dolor:

- a) 0,1 mg/kg. Puede ser necesario diluirla para una medición precisa. El volumen total administrado no debe superar los 0,3 ml/kg (Mathews, 1999).
- b) 0,1 mg/kg de morfina sin conservante; duración de la acción: 12-24 horas (Thomas, 2000).
- c) Usando la inyección de morfina regular: 0,1 mg/kg 1 vez; usado morfina libre de conservantes: epidural a 0,1-0,2 mg/kg cada 8 horas; espinal a 0,05 mg/kg cada 8 horas (Hansen, 2007b).

Como preanestésico:

a) 0,1-2 mg/kg SC (Booth, 1988a).

Para el tratamiento adyuvante del edema pulmonar cardiogénico:

 a) 0,05-1 mg/kg IV cada 1-4 horas, o 0,1-0,5 mg/kg/hora en infusión IV, o 0,2-2 mg/kg IM o SC cada 2-4 horas (Hansen, 2003a).

Para el tratamiento de la diarrea por hipermotilidad:

a) 0,25 mg/kg (Jones, 1985a).

Como antitusivo:

a) 0,1 mg/kg cada 6-12 horas SC (Roudebush, 1985).

FELINOS:

Para la analgesia:

- a) Para el dolor posquirúrgico: 0,1-0,3 mg/kg IM o SC (Grubb, 2007).
- b) 0,05-0,2 mg/kg SC o IM; puede causar disforia si la dosis es excesiva (Carroll, 1999).
- c) 0,1-0,4mg/kg IM o SC cada 3-6 horas; se recomienda tranquilización concomitante (Hendrix y Hansen, 2000).
- d) 0,02-0,1 mg/kg IV cada 1-4 horas; 0,2-0,5 mg/kg IM o SC cada 3-4 horas; 0,2-0,5 mg/kg oral cada 6-8 horas (Hansen, 2007b).

Administración epidural para el control del dolor:

- a) 0,1 mg/kg de morfina libre de conservante; duración de acción; 12-24 horas (Thomas, 2000).
- b) Usando morfina libre de conservantes: epidural a 0,1-0,2 mg/kg cada 8 horas; espinal a 0,05 mg/kg cada 8 horas (Hansen, 2007b).

Para el tratamiento adyuvante del edema pulmonar cardiogénico:

 a) 0,02-0,1 mg/kg IV cada 1-4 horas, o 0,2-0,5 mg/kg IM o SC cada 3-4 horas (Hansen, 2003a).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Conejos: 2-5 mg/kg IM o SC cada 2-4 horas para sedación y analgesia (Ivey y Morrisey, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 1 ARCI UCGFS)

Nota: los narcóticos pueden causar excitación del SNC en los caballos. Algunos profesionales recomiendan la administración previa de acepromacina (0,02-0,04 mg/kg IV) o xilacina (0,3-0,5 mg/kg IV) para reducir los cambios de conducta que estas drogas pueden causar. Advertencia: los analgésicos narcóticos pueden enmascarar los cambios de conducta y los signos clínicos asociados con un cólico leve.

Para la analgesia:

a) 0,1 mg/kg IM cada 4 horas; esta dosis reduce el impacto de la morfina sobre la motilidad gastrointestinal; no obstante, los pacientes deben ser observados por problemas consecuentes al uso de morfina. Para cubrir los efectos excitatorios de la morfina, se pueden administrar pequeñas dosis de acepromacina (0,011-0,022 mg/kg IM o 5-10 mg/ 450 kg) junto con la inyección de morfina (Abrahamsen, 2007a).

Para la vía epidural:

- a) En caballos adultos: 0,1-0,2 mg/kg usando la morfina inyectable convencional (15 mg/ml). Usar un frasco recién abierto. Se sugiere diluir con solución salina para alcanzar un volumen de 0,04 ml/kg o 20 ml/450 ml.
- b) En potrillos: usar morfina libre de conservantes a 0,1 mg/kg. Si no se cuenta con morfina libre de conservantes, diluirla hasta un volumen de 0,2 ml/kg (Abrahamsen, 2007a).
- c) 0,05-0,12 mg/kg IV (Thurmon y Benson, 1987).

■ PORCINOS:

Como preanestésico/analgésico (previo a cloralosa/barbitúrico):

 a) 0,2-0,9 mg/kg IM. Nota: puede causar una estimulación indeseable (Booth, 1988a).

Como analgésico:

a) 0,2 mg/kg hasta 20 mg dosis total IM (Jenkins, 1987).

M OVINOSY CAPRINOS:

Como analgésico:

a) Hasta 10 mg dosis total IM (Jenkins, 1987).

Controles

- Frecuencia/profundidad de respiración.
- Nivel de depresión/excitación del SNC.
- Presión arterial, si es posible y está indicado (en especial, con la administración IV). 4)
- Actividad analgésica.

Información al cliente

 Cuando se administra por vía parenteral, este agente debería ser utilizado en pacientes internados o bajo supervisión profesional directa.

Química/Sinónimos

La morfina es una sal de sulfato de un analgésico opioide natural (derivado del opio), que se presenta como cristales blancos e inodoros. Solubilidad: 1 g en 16 ml de agua (62,5 mg/ml), o 570 ml (1,75 mg/ml) de alcohol. Insoluble en cloroformo o éter. El pH del producto inyectable es 2,5-6.

El sulfato de morfina también se conoce como: morphini sulfas, Astramorph PF®, Avinza®, DepoDur®, Infumorph®, Kadian®, MSIR®, MS Contin®, Oramorph SR, RMS® y Roxanol®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos con morfina para uso oral deben almacenarse en envases herméticos resistentes a la acción de la luz, a temperatura ambiente (a menos que el prospecto indique otra cosa). El producto inyectable debe guardarse a temperatura ambiente y protegido de la luz; no debe ser congelado.

La morfina se oscurece gradualmente cuando se expone a la luz; protegerla de la exposición prolongada a luz brillante. No parece ser adsorbida por el plástico o el PVC de las jeringas, tubuladuras o bolsas.

El sulfato de morfina demostró ser físicamente compatible a una concentración de 16,2 mg/L con los siguientes líquidos IV: dextrosa al 2,5%, 5% y 10% en agua, solución de Ringer inyectable y solución lactada de Ringer inyectable; y cloruro de sodio al 0,45% y 0,9% para inyección. Los siguientes fármacos demostraron ser físicamente incompatibles cuando fueron mezclados con sulfato de morfina: aminofilina, clorotiacida sódica, heparina sódica, meperidina, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, fenitoína sódica, bicarbonato de sodio, y tiopental sódico. El sulfato de morfina suele ser físicamente compatible cuando se combina con los siguientes agentes: sulfato de atropina, clorhidrato de benzquinamida, tartrato de butorfanol, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de dobutamina, droperidol, citrato de fentanilo, glicopirrolato, clorhidrato de hidroxicina, metoclopramida, lactato de pentazocina, clorhidrato de promacina, bromuro de escopolamina y cloruro de succinilcolina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 1. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA

Morfina, sulfato de (inyectable): 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 8 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 25 mg/ml y 50

mg/ml en ampollas, frascos, jeringas y bolsas prellenadas para infusión IV en tamaños que varían de 1 a 250 ml dependiendo del fabricante y la concentración (Rx; C-II).

Morfina (sulfato de), inyectable con liposomas de liberación extendida: 15 mg/ml en frascos de 1 ml, 1,5 ml y 2 ml; *DepoDur*® (Endo); (Rx; C-II).

Morfina, sulfato de (inyectable libre de conservantes): 0,5 mg/ml en ampollas con 2 ml, y ampollas y frascos con 10 ml; 1 mg/ml en ampollas y frascos con 10 ml; 10 mg/ml (200 mg) en ampollas con 20 ml; 25 mg/ml (500 mg) en ampollas con 20 ml; *Infumorph*® (Baxter); *Astramorph PF*® (AstraZeneca); (Rx; C-II).

Morfina (sulfato de) en tabletas solubles para inyección: 10 mg, 15 mg y 30 mg; genérico; (Ranbaxy); (Rx, C-II).

Morfina, sulfato de (tabletas): 15 mg y 30 mg; genérico; (Rx, C-II). Morfina, sulfato de (tabletas de liberación extendida/controlada): 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg y 200 mg; *MS Contin*® (Purdue Frederick); *Oramorph SR®* (aaiPharma); genérico; (Rx, C-II).

Morfina, sulfato de (cápsulas de liberación sostenida/extendida): 20 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg y 120 mg; Avinza® (Ligand); Kadian® (Alpharma); (Rx, C-II).

Morfina, sulfato de (solución oral): 2 mg/ml en botellas con 100 ml y 500 ml y UD con 5 ml y 10 ml; 4 mg/ml en frascos con 100 ml, 120 ml y 500 ml; 20 mg/ml (concentrado) en 15 ml, 30 ml, 120 ml y 240 ml; $MSIR^{\circledast}$ (Purdue Frederick); Morphine Sulfate (Roxane); $Roxanol^{\circledast}$, $Roxanol^{\circledast}$, $Roxanol^{\varpi}$ y $Roxanol^{-100}$ (aaiPharma); genérico; (Rx; C-II).

Morfina, sulfato de (supositorios rectales): 5 mg, 10 mg, 20 mg y 30 mg; *RMS*® (Upsher-Smith); genérico; (varios); (Rx, C-II).

Nota: todos los productos con morfina son vendidos bajo receta y se consideran sustancias controladas clase-II. Se requiere mantener un registro muy preciso sobre el uso y la disposición del stock.

MOXIDECTINA

Cydectin®

ANTIPARASITARIO AVERMECTINA

Consideraciones al recetar

- Antiparasitario del tipo de las avermectinas con productos aprobados para bovinos, caninos y equinos.
- Contraindicaciones: PERROS: hipersensibilidad a la droga; BOVINOS: vacas lecheras en edad reproductiva; CABALLOS: ejemplares destinados a consumo o en potrillos menores de 4 meses de edad.
- Efectos adversos: PERROS: es posible la presentación de letargia, vómitos, ataxia, anorexia, diarrea, nerviosismo, debilidad, aumento de la sed y prurito; BOVINOS: son inexistentes o mínimos; CABA-LLOS: en dosis autorizadas, parecen ser inexistentes o mínimos.
- Parecería ser segura para su uso en razas caninas conmutación del gen MDRI a las dosis recomendadas.

Usos/Indicaciones

En los perros y los gatos, la moxidectina con lufenuron se indica 1 vez al mes (por vía tópica) para la prevención de la dirofilariasis cardíaca. También se emplea como adulticida para las pulgas, contra los ácaros de las orejas (gatos) y para el tratamiento de los anquilóstomos, parásitos redondos y parásitos látigos (perros). También ha sido utilizada con buenos resultados en el tratamiento de la demodicosis generalizada.

En el ganado, la moxidectina está indicada para el tratamiento y el control de los siguientes parásitos internos (formas adultas y larvas de 4º estadio [L4]) y externos. Gusanos redondos gastrointestinales: Ostertagia ostertagi (adultos y L4, incluyendo larvas inhibidas), Haemonchus placei (adultos), Trichostrongylus axei (adultos y L4), Trichostrongylus colubriformis (adultos), Cooperia oncophora (adultos), Cooperia punctata (adultos), Bunostomum phlebotomum (adultos), Oesophagostomum radiatum (adultos), Nematodirus helvetianus (adultos). Gusanos pulmonares: Dictyocaulus viviparus (adultos y L4). Cresas: Hypoderma bovis, Hypoderma lineatum. Ácaros: Chorioptes bovis, Psoroptes ovis (Psoroptes communis var. bovis). Piojos: Linognathus vituli, Haematopinus eurysternus, Solenopotes capillatus, Damalinia bovis. Mosca de los cuernos: Haematobia irritans. Para controlar infecciones y evitar la reinfección con Ostertagia ostertagi durante 28 días después del tratamiento y Dictyocaulus viviparus durante 42 días después del tratamiento.

En los ovinos, la moxidectina por vía oral está indicada para el control de *Haemonchus contortus* (adultos y L4), *Teladorsagia circumcincta y trifurcata* (adultas y L4), *Trichistrongylus colubriformis, axei y vitrinius* (adultos y L4), *Cooperia curticei y oncophora* (adultos y L4), *Oesophagostomum columbianum y venolosum* (adultos y L4) y *Nematodirus battus, filicollis y spathiger* (adultos y L4).

En caballos y Pony, la moxidectina está indicada para el tratamiento y el control de los siguientes estadios de parásitos gastrointestinales. Estróngilos grandes: Strongylus vulgaris (adultos y estadios arteriales L4/L5), Strongylus edentatus (adultos y estadios arteriales L4/L5), Strongylus edentatus (adultos y estadios tisulares), Triodontophorus brevicauda (adultos), Triodontophorus serratus (adultos). Estróngilos pequeños (adultos y larvas): Cyathostomum spp (adultos), Cylicocyclus spp (adultos), Cylicostephamus spp (adultos), Gyalocephalus capitatus (adultos). Larvas luminales indiferenciadas. Ciatostomas enquistados: larvas L3 avanzadas y L4 de mucosa. Áscaris: Parascaris equorum (adultos y L4). Oxiuros: Oxyuris equi (adultos y L4); Gusanos filiformes: Trichostrongylus axei (adultos). Gusanos estomacales de boca grande: Habronema muscae (adultos). Cresas estomacales: Gasterophilus intestinalis (2ª y 3ª crisálidas). Cuando se combina con praziquantel se logra cobertura adicional contra Anoplocephala spp.

Farmacología/Acciones

El mecanismo de acción primario de las avermectinas, como la moxidectina, es afectar la actividad de los canales del cloruro en el sistema nervioso de los nematodos y los artrópodos. La droga se une a receptores que incrementan la permeabilidad de la membrana a los iones cloruro. Esto inhibe la actividad eléctrica de las neuronas en los nematodos y células musculares en los artrópodos, y causa parálisis y muerte de los parásitos. Las avermectinas también acrecientan la liberación de GABA (ácido gamma-aminobutírico) en las neuronas presinápticas. El GABA actúa como neurotransmisor inhibidor y bloquea la estimulación postsináptica de la neurona adyacente en los nematodos, o las fibras musculares en los artrópodos. Las avermectinas son, en general, atóxicas para los mamíferos porque carecen de canales de cloruro estimulados por el glutamato y estos compuestos no atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica donde se concentran los receptores GABA.

Farmacocinética

La información es exigua. En el ganado, la droga parecería tener una prolongada permanencia en plasma (14-15 días). Después de la inyección SC, aproximadamente el 5% de la dosis administrada a la vaca puede pasar al ternero lactante.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Perros: contraindicada en perros hipersensibles a la droga. El fabricante advierte que el producto oral sólo debe administrarse en perros con análisis de dirofilariasis negativos. Las formas adultas de las dirofilarias y microfilarias deben ser erradicadas antes del tratamiento. Si transcurren más de 2 meses entre las dosis de este fármaco o cualquier otro para la prevención mensual de las dirofilarias, el animal debe ser evaluado nuevamente para dirofilariasis antes de recibir la siguiente dosis.

Bovinos: no emplear en vacas lecheras en edad reproductiva. Caballos: no usar en ejemplares destinados a consumo, ni en potrillos menores de 4 meses de edad.

Efectos adversos

Perros: si bien las reacciones adversas a este medicamento parecen presentarse con poca frecuencia, posterior a la administración del producto inyectable (ProHeart®6) en perros con dirofilarias, unos pocos experimentaron tos o signos cardiopulmonares, y se produjeron muertes (muy rara vez; 2,5/100.000 aplicaciones). Asimismo, pueden notarse las siguientes reacciones: letargia, vómitos, ataxia, anorexia, diarrea, nerviosismo, debilidad, aumento de la sed y prurito. Los estudios efectuados en perros Collie (hasta 20 veces la dosis recomendada) no demostraron efectos adversos notables. Un Collie que recibió dosis de hasta 30 veces la normal mostró signos leves de depresión, ataxia y salivación.

Bovinos: en las dosis autorizadas, los efectos adversos parecen ser inexistentes o mínimos.

Caballos: en las dosis autorizadas, los efectos adversos parecen ser inexistentes o mínimos. Existe un informe acerca de 3 potrillos que desarrollaron depresión nerviosa central y coma después de recibir dosis altas. Dos de estos 3 animales tenían menos de 2 semanas de vida y todos recibieron dosis más elevadas que las autorizadas.

Seguridad en reproducción y lactancia

Perros y gatos: los estudios sobre reproducción no mostraron evidencias de efectos adversos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo o las camadas.

Bovinos y Equinos: los estudios reproductivos efectuados hasta el momento no encontraron evidencias de efectos adversos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo o los terneros/potrillos tratados.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Perros: la droga parece tener un margen de seguridad muy amplio en caninos cuando se administra por vía oral. Las dosis de hasta 300 veces la normal (1120 μg/kg) mostraron escasos o ningún efecto. Los perros que recibieron sobredosis inadvertidas en un estudio clínico sobre demodexia exhibieron signos de disorexía, hipersalivación, midriasis y fasciculaciones/ataxia de los miembros pélvicos.

Hubo 172 exposiciones a la moxidectina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 171 fueron perros de los cuales 42 mostraron signos clínicos; el restante fue un gato, el cual evidenció signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros, registrados en orden decreciente de frecuencia, incluyeron temblores, ataxia, convulsiones, vómitos e hiperestesia. Los hallazgos comunes en gatos, registrados en orden decreciente de frecuencia, incluyeron decúbito.

Bovinos: en estudios realizados en bovinos, la aplicación de la solución pour-on a una dosis igual a 5 veces la recomendada, durante 5 días consecutivos, 10 veces la dosis durante 2 días conse-

cutivos y 25 veces la dosis por un día, no produjeron efectos adversos patológicos o clínicos significativos.

Caballos: en un estudio, 3 de 8 potrillos que recibieron 3 veces la dosis recomendada tuvieron depresión o ataxia posterior al tratamiento. El autor recibió un informe anecdótico de un caballo miniatura que experimentó convulsiones después de recibir un tubo completo de *Quest*[®].

Interacciones medicamentosas

Si bien no se han informado interacciones medicamentosas específicas, las siguientes interacciones han sido documentadas o son en teoría posibles en personas o animales que están recibiendo ivermectina (un compuesto relacionado) y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios:

■ BENZODIACEPINAS. Los efectos pueden ser potenciados por la moxidectina; no se aconseja su uso conjunto en las personas.

Se aconseja tener cuidado si se usa con otras drogas que puedan inhibir a la glucoproteína P. Los perros con riesgo de mutación del alelo MDR1 (Collie, pastor Australiano, Sheltie, Whippet de pelo largo, "patas blancas", etc) no deberían recibir moxidectina con las siguientes drogas, a menos que el paciente haya sido evaluado como "normal":

- AMIODARONA
- **■** CARVEDIOL
- **■** CICLOSPORINA
- **III** CLARITROMICINA
- **DILTIAZEM**
- **ERITROMICINA**
- ITRACONAZOL
- KETOCONAZOL
- **QUINIDINA**
- **ESPIRONOLACTONA**
- TAMOXIFENO
- VERAPAMILO

Posologías

CANINOS:

- a) Para las indicaciones autorizadas (prevención de dirofilariasis, pulgas adultas, anquilóstomos adultos e inmaduros, parásitos redondos adultos y parásitos látigo adultos): la dosis mínima recomendada es 10 mg/kg de imidacloprid con 2,5 mg/kg de moxidectina, 1 vez por mes, por administración tópica (nota: véase el prospecto del producto para las instrucciones específicas sobre la aplicación y la seguridad). Para perros de 1,5-4 kg: 0,4 ml; de 4,1-9 kg: 1 ml; de 9,1-25 kg: 2,5 ml; de 25,1-40 kg: 4 ml; >40 kg: deben ser tratados con la combinación apropiada para su peso (Instrucciones en el prospecto del producto Advantage Multi® for Dogs Bayer).
- b) Para el tratamiento contra la sarna: cuando hay disponibilidad de Cydectin[®] inyectable: 0,25 mg/kg SC cada 7 días, por 3 aplicaciones. Si se emplea la vía oral, 0,4 mg/kg cada 3-4 días durante 3-6 semanas (Foil, 2003c).
- c) Para la demodicosis generalizada: 0,2-0,4 mg/kg oral 1 vez por día. La cura clínica promedia los 75 días; la cura parasitaria promedia los 112 días (Merchant, 2000).

FELINOS:

 a) Para las indicaciones autorizadas (prevención de dirofilariasis, pulgas adultas, anquilóstomos adultos e inmaduros

y parásitos redondos adultos): la dosis mínima recomendada es 10 mg/kg de imidacloprid con 1 mg/kg de moxidectina 1 vez por mes, por aplicación tópica (nota: véase el prospecto del producto para las instrucciones específicas. Para gatos de 1-2,2 kg: 0,23 ml; de 2,3-4 kg: 0,4 ml; de 4,1-8 kg: 0,8 ml; >8 kg: usar las combinaciones apropiadas para el peso. (Instrucciones del producto; Advantage Multi® for Cats - Bayer.)

BOVINOS:

- a) Para indicaciones autorizadas: 1 ml (5 mg)/10 kg de peso corporal aplicado en forma directa sobre el pelo y la piel a lo largo del lomo, desde la cruz hasta la base de la cola. La aplicación debe efectuarse sobre la piel sana evitando costras de sarna, lesiones tegumentarias o material extraño (Instrucciones en el prospecto del producto; Cydectin® Pour On - Fort Dodge).
- b) 0,2 mg/kg (1 ml cada 50 kg) SC, debajo de la piel laxa por delante o detrás del hombro. Se recomienda el uso de agujas de 12-38 mm de largo y calibre 16-18 (Instrucciones en el prospecto del producto; Cytedectin® Injection - Fort Dodge).

OVINOS:

a) Para las indicaciones autorizadas: 0,2 mg/ml (1 ml cada 5 kg) oral. (Instrucciones en el prospecto del producto; Cytedectin® Oral Drench for Sheep - Fort Dodge.)

EQUINOS:

- a) Para las indicaciones autorizadas, usando la combinación oral en gel con praziquantel: regular la jeringa según el peso del animal. Administrar el gel introduciendo el aplicador de la jeringa dentro de la boca del animal, a través del espacio interdental, y depositando el gel en la parte posterior de la cavidad, cerca de la base de la lengua. Una vez retirada la jeringa, mantener la cabeza elevada para asegurar una deglución adecuada. Los caballos que pesan más de 560 kg requieren gel adicional de una segunda jeringa. (Instrucciones en el prospecto del producto - Quest® Plus - Fort Dodge.)
- b) Para los estadios mucosos de los pequeños estróngilos: 400 μg/kg oral (Lyons y Drudge, 2000).

Química/Sinónimos

La moxidectina, un agente antiparasitario de la clase avermectina, es una metoxima semisintética derivada de la nemadectina.

La moxidectina también se conoce como: CL-301423, Advantage Multi®, Combo Care®, Cydectin® y Quest®.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos inyectables y orales (para ovinos) deben ser almacenados a temperaturas no superiores a 25 °C y protegidos de la luz.

La solución tópica para los bovinos debe ser almacenada a

temperatura ambiente o por debajo de ella. No permitir exposiciones prolongadas a temperaturas por encima de 25 °C. Si el producto se congela, descongelarlo por completo y agitarlo bien antes del empleo.

El gel oral para equinos debe ser almacenado a temperatura no superior a la ambiental (25-30 °C, 59-86 °F); evitar la congelación. Si el producto se congela, descongelarlo por completo antes del uso. Las jeringas usadas en forma parcial deben cerrarse en forma hermética.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Moxidectina al 0,5% (5 mg/ml) (pour-On para bovinos): envases con 500 ml, 1 L, 2,5 L, 5 L y 10 L; Cydectin® (Fort Dodge); producto de venta libre. Aprobado para su empleo en bovinos; no usar en terneros destinados a faena. No se requieren tiempos de retiro para ordeñe o faena, pero la FDA ha establecido una tolerancia de hasta 50 ppb y 200 ppb para la moxidectina madre en el músculo y el hígado, respectivamente, en bovinos.

Moxidectina (inyectable): solución de 10 mg/ml en envases con 200 ml y 500 ml; Cytedectin® Injectable Solution (Fort Dodge); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos. No usar en vacas lecheras en edad reproductiva, ni en terneros destinados a faena o de menos de 8 semanas de edad. Tiempo de retiro previo a faena: 21 días.

Moxidectina (inyectable): solución de 1 mg/ml en envases con 1 L y 4 L; Cydectin® Oral Drench for Sheep (Fort Dodge); (producto de venta libre). Aprobado para ovinos. No usar en hembras que producen leche para consumo humano. Tiempo de retiro previo a faena: 7 días.

Moxidectina (gel para uso oral): 20 mg/ml en jeringas de 11,3 g (suficiente para tratar un caballo de 550 kg); Quest® (Fort Dodge); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos y Pony no destinados a consumo.

Moxidectina (gel para uso oral): 20 mg/ml de moxidectina y 125 mg/ml de praziquantel en jeringas de 11,6 g (suficiente para tratar un caballo de 550 kg); Quest Plus® (Fort Dodge), Combo Care® Equine Oral Gel (Farnam); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos o Pony no destinados a consumo humano.

Moxidectina al 1% (10 mg/ml) e imidacloprid al 10% (100 mg/ml). Solución topica en 3 tubos con 0,23 ml, 6 tubos con 0,4 ml y 6 tubos con 0,8 ml; Advantage Multi® for Cats (Bayer); (Rx). Aprobado para su uso en gatos de 9 semanas de edad o más, y que pesen más de 900 g.

Moxidectina al 2,5% (25 mg/ml) e imidacloprid al 10% (100 mg/ml). Solución para uso tópico en 6 tubos con 0,4 ml, 6 tubos con 1 ml, 6 tubos con 2,5 ml y 6 tubos con 4 ml; Advantage Multi® for Dogs (Bayer); (Rx). Aprobado para su uso en perros a partir de las 7 semanas de edad y con más de 1,5 kg de peso.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA. Ninguno.

NALOXONA, CLORHIDRATO DE

Narcan®

ANTÍDOTO: ANTAGONISTA OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- Antagonista opiáceo inyectable.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga. Precaución: anormalidades cardíacas preexistentes o dependencia de opioides.
- ▶ La reversión del efecto puede durar menos tiempo que el efecto del opioide; controlar y redosificar, si es necesario.

Usos/Indicaciones

La naloxona se utiliza en medicina veterinaria casi con exclusividad por su capacidad de reversión de los efectos de los opioides, pero también está siendo investigada para otros propósitos (por ej., shock séptico, hipovolémico o cardiogénico). La naloxona también puede ser empleada como una droga de prueba para ver si el bloqueo de los opiáceos endógenos puede disminuir la conducta de persecución de la cola u otros comportamientos automutilantes. Podría ser de utilidad para tratar la sobredosis de clonidina o los efectos neurológicos centrales de las benzodiacepinas (¿ivermectina?), pero se requieren más investigaciones antes de recomendar su uso.

Farmacología/Acciones

La naloxona se considera un antagonista opiáceo puro y no tiene actividad analgésica. El mecanismo exacto para su actividad no es comprendido, pero se cree que la droga actúa como un antagonista competitivo uniéndose a los receptores opioides mu, kappa y sigma. Esta droga parece tener mayor afinidad por el receptor mu.

La naloxona revierte la mayoría de los efectos asociados con la administración de altas dosis de opiáceos (depresión respiratoria y del SNC). En los perros, al parecer, no revierte la acción emética de la apomorfina.

La naloxona puede ser útil para el tratamiento de los efectos adversos asociados con las sobredosis de propoxifeno, pentazocina, buprenorfina y loperamida, pero se pueden necesitar dosis más altas.

La naloxona tiene otras actividades farmacológicas cuando se la emplea a dosis más altas, incluyendo efectos sobre los mecanismos dopaminérgicos (aumento de los niveles de dopamina) y antagonismo GABA.

Farmacocinética

La naloxona se absorbe sólo en forma mínima cuando se la administra por vía oral, ya que es rápidamente destruida en el tracto gastrointestinal. Se requieren dosis mucho más altas si se usa esta vía de administración para alguno de sus efectos farmacológicos.

Cuando se administra IV, la naloxona tiene un inicio de acción muy rápido (por lo general, en 1-2 minutos). Si se aplica por vía IM, la droga suele tener un inicio de acción dentro de los 5 minutos posteriores a la administración. En general, la duración de la acción persiste 45 a 90 minutos, pero puede actuar hasta 3 horas.

La naloxona se distribuye con rapidez por todo el cuerpo, alcanzando niveles altos en el cerebro, los riñones, el bazo, el músculo esquelético, los pulmones y el corazón. La droga también atraviesa la placenta con facilidad.

La naloxona se metaboliza en el hígado, principalmente mediante conjugación por glucuronidación, y los metabolitos se excretan en la orina. En las personas, la vida media sérica es, aproximadamente, 60-100 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La naloxona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debe ser usada con cautela en los animales que tienen anormalidades cardíacas preexistentes o que pueden tener dependencia por los opioides. Los fabricantes de los productos comercializados para uso veterinario mencionan que la droga debe ser usada "...con cuidado en aquellos animales que han recibido dosis muy grandes de narcóticos...esto puede producir un síndrome de abstinencia y, por lo tanto, se deberían emplear dosis más pequeñas" (Prospecto del producto P/M® Naloxone HCl Injection - Mallinckrodt).

Efectos adversos

A la dosis usual, la naloxona está relativamente libre de efectos adversos en los pacientes no dependientes de opioides.

Debido a que la duración de la acción de la naloxona puede ser más corta que la del narcótico que está revirtiendo, los animales que están siendo tratados por intoxicación con opioides o con signos clínicos de depresión respiratoria deben ser controlados de cerca, ya que puede ser necesario el uso de dosis adicionales de naloxona y/o soporte ventilatorio.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la naloxona fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

No se sabe si la droga se excreta en la leche materna. Usar con cuidado cuando se administra a pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La naloxona se considera un agente muy seguro con un amplio margen de seguridad; sin embargo, dosis muy altas han provocado convulsiones (¿secundarias al antagonismo GABA?) en unos pocos pacientes.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo naloxona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGONISTAS OPIOIDES PARCIALES (por ej., butorfanol, pentazocina o nalbufina). La naloxona también puede antagonizar los efectos de estos agentes (depresión respiratoria, analgesia). No debería usarse para el tratamiento de la depresión respiratoria causada por la buprenorfina.
- CLONIDINA. La naloxona puede reducir los efectos hipotensivos y bradicárdicos de la clonidina; podría ser útil para la sobredosis de clonidina.
- YOHIMBINA. La naloxona puede aumentar los efectos sobre el SNC de la yohimbina (ansiedad, temblores, náuseas, palpitaciones) y eleva los niveles plasmáticos de cortisol.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Para la reversión de opioides:

- a) 0,002-0,02 mg/kg IV o IM; duración de efecto: 0,5-1 hora (Bednarski, 1989).
- a) Perros: 0,04 mg/kg IV, IM o SC (Prospecto del producto; P/M® Naloxone HCL Inyection - Mallinckrodt), (Kirk, 1989).
- c) Gatos: 0,05-0,1 mg/kg IV (Muir y Swanson, 1989).
- d) 0,02-0,04 mg/kg IV (Morgan, 1988).

■ CONEJOS, ROEDORES, PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Para la reversión de opioides en roedores: 0,01-0,1 mg/kg SC o IP, según sea necesario (Huerkamp, 1995).
- b) Conejos: 0,005-0,1 mg/kg IM o IV (Ivey y Morrisey, 2000).
- c) Hámsteres, gerbos, ratones, ratas, cobayos, chinchillas: 0,01-0,1 mg/kg SC o IP (Adamcak y Otten, 2000).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI-UCGFS)

Para la reversión de opioides:

- a) 0,01-0,022 mg/kg para revertir los efectos sedantes y excitatorios de los agonistas narcóticos (Clark y Becht, 1987).
- b) 0,01 mg/kg IV para limitar el aumento de la actividad locomotora secundaria a los agonistas narcóticos (Muir, 1987).
- c) 0,01-0,02 mg/kg IV (Robinson, 1987).

Controles

- Frecuencia y profundidad respiratorias.
- Función del SNC.
- Dolor asociado con la reversión de los opioides.

Información al cliente

■ Debe ser usada sólo bajo supervisión profesional directa.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de naloxona, un antagonista opiáceo, está estructuralmente relacionado con la oximorfona. Se presenta como un polvo blanco a blanquecino con un pK_a de 7,94. Es soluble en agua y poco soluble en alcohol. El rango de pH de las soluciones inyectables disponibles en el comercio es 3-4,5.

El clorhidrato de naloxona también se conoce como: clorhidrato de N-allilnoroximorfona, EN-15304, naloxoni hydrochloridum y *Narcan*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El clorhidrato de naloxona inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegido de la luz.

Como diluyente de la naloxona inyectable se recomienda usar agua estéril para inyección. Cuando se la administra como infusión IV se debería usar dextrosa al 5% en agua o solución salina normal. El clorhidrato de naloxona inyectable **no debe** ser mezclado con soluciones que contengan sulfitos, bisulfitos, aniones de cadena larga o alto peso molecular o cualquier solución con pH alcalino.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA

Naloxona, clorhidrato de (inyectable): 0,4 mg/ml en ampollas y jeringas de 1 ml, y frascos con 1 ml, 2 ml y 10 ml; *Narcan*® (DuPont Pharm); genérico; (Rx).

Naloxona, clorhidrato de (para inyección en neonatos): 0,02 mg/ml en frascos de 2 ml; genérico; (Rx).

NALTREXONA, CLORHIDRATO DE

Trexan®, ReVia®

ANTAGONISTA OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- Antagonista opiáceo para uso oral que podría ser útil para determinar si las conductas inapropiadas tienen un componente endorfínico significativo o para el tratamiento a corto plazo de las mismas.
- Contraindicaciones: pacientes con dependencia física de opioides, insuficiencia hepática o hepatitis aguda. Cuidado: disfunción hepática o antecedentes de reacciones alérgicas a la naltrexona o la naloxona.
- ▶ Efectos adversos: relativamente libre de efectos adversos. Puede producir espasmos abdominales, náuseas y vómitos, nerviosismo, insomnio, dolor articular o muscular, erupción cutánea y prurito. La hepatotoxicidad dependiente de la dosis es también posible.
- Puede causar signos clínicos de abstinencia en los pacientes con dependencia.
- ▶ Es costosa.

Usos/Indicaciones

La naltrexona podría ser útil para determinar si una conducta inapropiada (por ej., automutilación o persecución de la cola) en perros y gatos tiene un importante componente endorfínico. Es relativamente costosa y otros tratamientos más aceptados la han suplantado totalmente para el manejo de los desórdenes conductuales en los animales.

Farmacología/Acciones

La naltrexona es un narcótico antagonista para uso oral. Se une competitivamente a los receptores opiáceos en el SNC, impidiendo así que los opiáceos endógenos (por ej., endorfinas) y los agonistas o agonistas/antagonistas opiáceos exógenos ocupen esos sitios. La naltrexona puede ser más efectiva en el bloqueo de los aspectos eufóricos de los opiáceos y es menos eficaz en el bloqueo de la depresión respiratoria o los efectos mióticos.

También puede aumentar las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante (LH), cortisol y ACTH. En los perros con shock hipovolémico inducido experimentalmente, la naltrexona (al igual que la naloxona) dada en dosis IV altas aumentó la presión arterial media, el volumen minuto cardíaco, el volumen sistólico y la contractilidad ventricular izquierda.

Farmacocinética

En las personas, la naltrexona se absorbe con rapidez y casi por completo, pero sufre un importante efecto de primer paso, ya que sólo el 5-12% de la dosis dada alcanza la circulación sistémica. La naltrexona circula por todo el cuerpo y los niveles alcanzados en el líquido cefalorraquídeo son, aproximadamente, el 30% de los observados en plasma. Sólo alrededor del 20-30% se une a las proteínas plasmáticas. Se desconoce si la droga atraviesa la placenta o ingresa en la leche. Es metabolizada en el hígado, principalmente a 6-beta-naltrexol, el cual tiene algo de actividad bloqueante de opiáceos. Los metabolitos de la naltrexona son eliminados, principalmente, a través de los riñones. En las personas, la vida media sérica de la naltrexona es de 4 horas, aproximadamente, y de 13 horas para el 6-beta-naltrexol.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La naltrexona está contraindicada en pacientes con dependencia física de opiáceos, insuficiencia hepática o hepatitis aguda. Se deben considerar los beneficios de la droga vs sus riesgos cuando se va a administrar en pacientes con disfunción hepática o antecedentes de reacción alérgica a la naltrexona o la naloxona.

Efectos adversos

A la dosis usual, la naltrexona está relativamente libre de efectos adversos en los pacientes no dependientes de opiáceos. Algunas personas han desarrollado espasmos abdominales, náuseas y vómitos, nerviosismo, insomnio, dolor articular o muscular, erupción cutánea y prurito. En ocasiones se ha observado, en seres humanos, el desarrollo de hepatotoxicidad dependiente de la dosis.

La naltrexona bloqueará los efectos analgésicos, antidiarreicos y antitusivos de los agonistas o agonistas/antagonistas opiáceos. Pueden precipitarse signos clínicos de abstinencia en los pacientes con dependencia.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría *D* para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) Dosis muy altas han causado aumento de la embriotoxicidad en algunos animales de laboratorio. Debe ser usada durante la preñez sólo cuando los beneficios superan a cualquier posible riesgo.

La naltrexona ingresa a la leche materna de las personas y las ovejas. Usar con cuidado en pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La naltrexona parece ser relativamente segura aun después de dosis muy grandes. La DL_{50} en los perros después de la adminis-

tración subcutánea es 200 mg/kg. La DL_{50} oral en las especies evaluadas varió entre 1,1 g/kg en los ratones y 3 g/kg en los monos (los perros y los gatos no fueron evaluados). La muerte a estas dosis fue el resultado de depresión respiratoria y/o convulsiones tónico-clónicas. Las sobredosis masivas deben ser tratadas mediante protocolos de vaciamiento intestinal, cuando sea necesario, y terapia de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo naltrexona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGONISTAS OPIÁCEOS PARCIALES (por ej., butorfanol, pentazocina o nalbufina). La naloxona también puede antagonizar los efectos de estos agentes (depresión respiratoria, analgesia).
- CLONIDINA. La naltrexona puede reducir la hipotensión y la bradicardia causadas por la clonidina.
- YOHIMBINA. La naltrexona puede aumentar los efectos de la yohimbina sobre el SNC (ansiedad, temblores, náuseas, palpitaciones) y aumentar los niveles plasmáticos de corticoides.

Consideraciones de laboratorio

- La naltrexona no interfiere con los métodos TLC, GLC o HPLC para la determinación en orina de opiáceos o quinidina, pero puede interferir con algunas pruebas enzimáticas.
- La naltrexona puede causar aumento de los valores correspondientes a las **pruebas de función hepática** (por ej., AST, ALT) (véase Efectos adversos).

Posologías

CANINOS:

Como tratamiento adyuvante en los desórdenes de conducta:

- a) Para la persecución de la cola o el lamido excesivo: comenzar con 0,01 mg/kg SC de naloxona para determinar si los antagonistas narcóticos pueden ser efectivos y, si es así, continuar con naltrexona por vía oral a 1-2 mg/kg por día. Se puede requerir tratamiento prolongado (Crowill-Davis, 1992).
- b) 2-5 mg/kg oral, 1 vez por día (Line, 2000).
- c) 1-2,2 mg/kg oral cada 8-12 horas (Crowell-Davis, 1999).

Para el tratamiento adyuvante de la dermatitis acral prurítica:

a) 2,2 mg/kg oral, 1 vez por día, durante 1 mes de prueba. Algunos perros exhiben somnolencia y cambios menores en la conducta. El 50-60% de los pacientes resultan beneficiados. El costo del tratamiento es un punto a considerar (Rosychuck, 1991).

FELINOS:

Como tratamiento adyuvante en los desórdenes de conducta:

 a) 25-50 mg/gato oral cada 24 horas. Nota: tiene sabor amargo (Crowell-Davis, 1999).

Controles

- Eficacia.
- Enzimas hepáticas, si se usan dosis muy altas con tratamiento prolongado.

Información al cliente

- Resaltar la importancia de obedecer las instrucciones de la prescripción para el esquema de dosificación.
- Se pueden necesitar otras técnicas de modificación de la conducta para aliviar los signos clínicos.

Ouimica/Sinónimos

El clorhidrato de naltrexona, un antagonista opiáceo sintético, se presenta como cristales blancos con sabor amargo; 100 mg son solubles en 1 ml de agua.

La naltrexona también se conoce como EN-1639A, ReVia® y Vivitrol®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de naltrexona deben ser almacenadas a temperatura ambiente en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Naltrexona, clorhidrato de (tabletas): 50 mg; ReVia® (Duramed); genérico; (Rx).

Naltrexona, clorhidrato de (suspensión inyectable con liberación extendida): 380 mg/frasco en frascos monodosis; Vivitrol® (Alkermes, Inc); (Rx).

NANDROLONA, **DECANOATO DE**

Deca-Durabolin®

ESTEROIDE ANABÓLICO PARENTERAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Esteroide anabólico inyectable; puede ser útil para estimular la eritropoyesis o el apetito.
- ▶ Contraindicaciones: disfunción hepática, hipercalcemia, antecedentes de infarto miocárdico, insuficiencia pituitárica, carcinoma prostático o mamario, hipertrofia prostática benigna y durante el estadio nefrótico de la nefritis.
- ▶ Efectos adversos: retención de sodio, calcio, potasio, agua, cloruro y fosfato; hepatotoxicidad, cambios de conducta (androgénica) y anormalidades reproductivas (oligospermia, supresión del estro).
- ▶ Teratógeno conocido.
- ▶ Interacciones medicamentosas.
- ▶ Sustancia controlada clase III.

Usos/Indicaciones

El principal uso de la nandrolona en medicina veterinaria ha sido para estimular la eritropoyesis en pacientes con ciertas anemias (por ej., secundaria a insuficiencia renal, anemias aplásicas). También ha sido sugerida para la estimulación del apetito.

Farmacología/Acciones

La nandrolona exhibe acciones similares a las de otros anabólicos. En presencia de un adecuado nivel de proteínas y calorías, los esteroides anabólicos promueven los procesos de construcción tisular y pueden revertir el catabolismo. Como estos agentes derivan de la testosterona o están intimamente relacionados con ésta, los anabólicos tienen un grado variable de efectos androgénicos. Es posible que se suprima la liberación de testosterona endógena por inhibición de la hormona luteinizante (LH). Grandes dosis pueden impedir la espermatogénesis por inhibición de la FSH a través de un mecanismo de retroalimentación negativo.

Los esteroides anabólicos pueden estimular la eritropoyesis. El mecanismo para este efecto puede ocurrir por la activación del factor estimulante eritropoyético. Los anabólicos pueden causar retención de nitrógeno, sodio, potasio y fósforo y disminución de la excreción urinaria de calcio. Muchos veterinarios y médicos humanos creen que la nandrolona es clínicamente superior a otros anabólicos respecto a su capacidad para estimular la eritropoyesis. Se cree que la nandrolona puede aumentar el recuento eritrocitario por estimulación directa de los precursores eritrocitarios localizados en la médula ósea, aumentando la 2,3-difosfoglicerato eritrocitaria y la producción de eritropoyetina en el riñón.

Farmacocinética

No se encontró información específica para este agente. Por lo general, se recomienda un esquema de dosificación semanal, tanto en los pequeños animales como en las personas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se encontraron recomendaciones específicas para este agente en especies veterinarias.

En las personas, los anabólicos están contraindicados en los pacientes con disfunción hepática, hipercalcemia, antecedentes de infarto miocárdico (puede causar hipercolesterolemia), insuficiencia pituitárica, carcinoma prostático, en algunos casos de carcinoma de mama, hipertrofia prostática benigna y durante el estadio nefrótico de la nefritis.

Efectos adversos

Las posibles reacciones adversas (datos de medicina humana) de los anabólicos en perros y gatos incluyen: retención de sodio, calcio, potasio, agua, cloruro y fosfato; hepatotoxicidad, cambios de conducta (androgénica) y anormalidades en la reproducción (oligospermia, supresión del estro).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo de su empleo en la mujer embarazada claramente supera cualquier posible beneficio.) Los esteroides anabólicos pueden provocar masculinización del

No se sabe si los esteroides anabólicos se excretan en la leche materna. Debido a los posibles efectos adversos importantes en las crías lactantes, decidir si se suspende la lactación o la administración del medicamento.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información para este agente específico. En las personas puede ocurrir retención de sodio y agua posterior a una sobredosis de esteroides anabólicos. Se sugiere efectuar un tratamiento de sostén y controlar la función hepática, en caso de una sobredosificación inadvertida.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo nandrolona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOAGULANTES (warfarina). Los anabólicos, como clase, pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes; controlar INR y ajustar la dosis del anticoagulante si es necesario.
- CORTICOSTEROIDES, ACTH. Los anabólicos pueden aumentar el edema asociado a la terapia con ACTH o esteroideos adrenales.
- INSULINA. Los pacientes diabéticos que están recibiendo insulina pueden necesitar un ajuste de la dosis si se agrega o se suspende un tratamiento anabólico; los anabólicos pueden disminuir la glucemia y, por lo tanto, reducen los requerimientos de insulina.

Consideraciones de laboratorio

- Las concentraciones de yodo unido a proteínas pueden estar disminuidas en los pacientes que reciben tratamiento androgénico/anabólico, pero es probable que esto no tenga importancia clínica.
- Los agentes androgénicos/anabólicos pueden disminuir las cantidades de globulina ligadora de tiroxina y las concentraciones de T₄ total y puede aumentar la resina de captación de T₃ y T₄; las hormonas tiroideas libres no son modificadas y, desde el punto de vista clínico, no hay evidencia de disfunción.
- Tanto la excreción de creatinina como la de creatina pueden disminuir por los esteroides anabólicos.
- Los esteroides anabólicos pueden aumentar la excreción urinaria de 17-cetoesteroides.
- Los esteroides androgénicos/anabólicos pueden alterar la glucemia.
- Los esteroides androgénicos/anabólicos pueden suprimir a los factores de coagulación II,V,VII y X.
- Los agentes anabólicos pueden afectar a las pruebas de función hepática (retención de la bromosulfoftaleína, AST, ALT y FA).

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la mielofibrosis idiopática crónica:

a) Prednisolona a 2-3 mg/kg oral, 1 vez por día, durante 3-4 semanas; luego, día por medio, disminuyendo gradualmente la dosis hasta que la anemia se resuelva. El decanoato de nandrolona puede ser usado a 2 mg/kg IM por semana, durante 3 semanas. Si la anemia no responde a los tratamientos iniciales, se puede dar azatioprina a 2 mg/kg oral, día por medio (Raskin, 2006).

Para la atrofia muscular por desuso, secundaria a inmovilización:

 a) 1,5 mg/kg IM, 1 vez por semana, desde el día de la cirugía/inmovilización, durante un período de hasta 8 semanas (Yun, Lim y col., 2005).

Para el tratamiento de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica:

- a) 1-1,5 mg/kg IM, 1 vez por semana; puede requerirse 2-3 meses para alcanzar efectos beneficiosos (Polzin y Osborne, 1985).
- b) 5 mg/kg IM (máximo 200 mg/semana) cada 2-3 semanas (Ross y col., 1988).

Para el tratamiento de las anemias metabólicas y endocrinas:

 a) 5 mg/kg IM 1 vez por semana (máximo de 200 mg); la mayoría de los casos se resuelven con la corrección de la enfermedad subyacente (Maggio-Price, 1988).

Para las anemias aplásicas:

a) 1-3 mg/kg IM por semana (Weiss, 1986).

Como estimulante del apetito:

 a) 5 mg/kg IM (máximo 200 mg/semana) por semana (Macy y Ralston, 1989).

FELINOS:

Para la anemia inducida por ViLeF o como estimulante general de la médula ósea:

 a) 10-20 mg IM 1 vez por semana (beneficio cuestionable) (Maggio-Price, 1988).

Para la anemia crónica secundaria a la cardiomiopatía felina

a) 50 mg IM por semana (Harpster, 1986).

REPTILES:

Para reducir el catabolismo proteico en la enfermedad renal de las lagartijas:

a) 1 mg/kg IM cada 7-28 días (de la Navarre, 2003a).

Controles

- Efectos colaterales androgénicos.
- Estado hidroelectrolítico, si está indicado.
- Pruebas de función hepática, si está indicado.
- Recuento e índices eritrocitarios, si están indicados.
- Peso, apetito.

Información al cliente

Debido a la posibilidad de abuso de esteroides anabólicos por parte de las personas, este agente es una sustancia controlada (C-III). Debe mantenerse en un área segura y fuera del alcance de los niños.

Química/Sinónimos

El decanoato de nandrolona, un esteroide anabólico inyectable, se presenta como un polvo cristalino blanco a blanco-cremoso. Es inodoro o puede tener un ligero olor, y el punto de fusión está entre 33 y 37 °C. Es soluble en alcohol y aceites vegetales y es casi insoluble en agua. Los productos inyectables disponibles en el comercio son, en general, soluciones disueltas en aceite de sésamo.

El decanoato de nandrolona también se conoce como: decanoato de nortestosterona o decilato de nortestosterona.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El decanoato de nandrolona inyectable debe almacenarse a temperaturas inferiores a 40 °C (preferiblemente entre 15 y 30 °C; 59-86 °F); protegerlo del congelamiento y de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nandrolona, decanoato de (inyectable; en aceite): 100 mg/ml en frascos multidosis de 2 ml y 200 mg/ml en frascos de 1 ml; genérico; (Watson); (Rx; C-III).

NAPROXENO

Naprosyn®, Aleve®

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- AINE; en los perros ha sido remplazado por AINE más nuevos y con menor toxicidad gastrointestinal; en los equinos ha sido suplantado por otros AINE porque ya no se comercializa en los EE.UU.
- ▶ Contraindicaciones: úlceras gastrointestinales activas o antecedentes de hipersensibilidad a la droga. Contraindicado de manera relativa: enfermedades hematológicas, renales o hepáticas. Cuidado: antecedentes de úlceras gástricas e insuficiencia cardíaca.
- Debido a la dificultad para dosificarlo en forma precisa, los efectos adversos, y la existencia de alternativas más seguras, no suele usarse en los perros.
- ▶ Efectos adversos: relativamente poco frecuente en CABALLOS: posibles efectos gastrointestinales (malestar, diarrea, úlceras), hematológicos (hipoproteinemia y disminución del hematócrito), renales (retención de líquido) y neurológicos centrales (neuropatías). En PERROS: úlceras y perforaciones gastrointestinales, y efectos renales (nefritis/síndrome nefrótico) y hepáticos (aumento de las enzimas hepáticas).
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El fabricante menciona las siguientes indicaciones: "... para el alivio de la inflamación y el dolor y la claudicación asociados con miositis y otras enfermedades de tejidos blandos del sistema musculo-esquelético del caballo" (Prospecto del producto; *Equiproxen*® - Syntex). También ha sido usado como antiinflamatorio/analgésico en perros para el tratamiento de la osteoartritis y otras enfermedades inflamatorias musculoesqueléticas (véase Reacciones adversas, más adelante).

Farmacología/Acciones

Al igual que otros AINE, el naproxeno exhibe actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, probablemente a través de la inhibición de la ciclooxigenasa con el resultante impedimento de la síntesis de prostaglandinas.

Farmacocinética

En los caballos, la droga tiene una biodisponibilidad del 50% después de la administración oral y vida media, aproximadamente, 4 horas. La absorción no parece ser alterada por la presencia de alimento. Pueden transcurrir 5-7 días antes de notar una respuesta beneficiosa, una vez comenzado el tratamiento. Después de la administración, la droga se metaboliza en el hígado. Es detectada en orina durante un mínimo de 48 horas luego de una dosis oral.

En los perros, la absorción por administración oral es rápida y la biodisponibilidad es 68-100%. Hay una alta afinidad por las proteínas plasmáticas. La vida media promedio en los perros es muy prolongada (hasta 74 horas).

En las personas, el naproxeno muestra alta afinidad por las proteínas plasmáticas (99%). Atraviesa la placenta e ingresa en la leche en niveles cercanos al 1% de los encontrados en el suero.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El naproxeno está relativamente contraindicado en los pacientes con antecedentes de enfermedad hematológica, renal o hepática. Está contraindicado en los pacientes con úlceras gastrointestinales activas o con antecedentes de hipersensibilidad a la droga. Debe ser usado con cautela en pacientes con antecedentes de úlceras gastrointestinales o insuficiencia cardíaca (puede causar retención de líquidos). Los animales que sufren inflamación secundaria a una infección concomitante deben recibir tratamiento antimicrobiano apropiado.

Efectos adversos

Los efectos adversos son, aparentemente, muy poco frecuentes en los caballos. Existe posibilidad de presentación de efectos gastrointestinales (malestar, diarrea, úlceras), hematológicos (hipoproteinemia, disminución del hematócrito), renales (retención de líquido) y neurológicos centrales (neuropatías).

Hay informes sobre el desarrollo de úlceras y perforaciones gastrointestinales en caninos, en asociación con el naproxeno. Los perros pueden ser demasiado sensibles a los efectos adversos renales (nefritis/síndrome nefrótico) y hepáticos (aumento de las enzimas hepáticas). Debido al aparentemente muy estrecho margen terapéutico y a la importancia de las posibles reacciones adversas que pueden observarse en los perros, muchos veterinarios creen que esta droga no debería ser usada en esta especie.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría *B* para su uso durante el embarazo. (*Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En investigaciones llevadas a cabo en roedores y en unos pocos estudios realizados en caballos, no se observó evidencia de teratogenicidad o efectos adversos en el rendimiento reproductivo con el uso del naproxeno. Se debe evaluar los posibles beneficios vs los posibles riesgos del uso de esta droga en animales preñados.*

La mayoría de los AINE son excretados en la leche materna. El naproxeno aparece a una concentración equivalente al 1% de la concentración sérica materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay muy poca información respecto a sobredosis agudas de esta droga en las personas y los animales domésticos. La DL_{50} oral registrada en los perros es >1000 mg/kg.

Se ha publicado un informe sobre un perro que recibió 5,6 mg/kg durante 7 días (Gilmour y Washaw, 1987). El animal se presentó con signos clínicos de melena, vómitos, depresión, anemia regenerativa y membranas mucosas pálidas. Los índices de laboratorio de consideración incluyeron neutrofilia con desvío a la izquierda, NUS de 66 mg/dl, creatinina sérica de 2,1 mg/dl, y proteínas séricas: albúmina de 4:2,1 g/dl. El perro se recuperó posterior a un tratamiento con líquidos y sangre, antibióticos, suplementos con hierro y vitaminas, antiácidos orales y cimetidina.

Hubo 236 exposiciones al naproxeno informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 213 fueron perros (35

con manifestación clínica) y los restantes 22 fueron gatos (4 con signos clínicos). Los hallazgos comunes en perros, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron vómitos, diarrea hemorrágica, melena, ataxia y diarrea. Los hallazgos comunes en gatos, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron vómitos, azotemia, vómitos hemorrágicos, retorcimiento facial e hipotermia.

Al igual que con cualquier otro AINE, la sobredosis puede conducir a efectos gastrointestinales y renales. La descontaminación con eméticos y/o carbón activado es apropiada. Para aquellas dosis con las que se espera la presentación de efectos gastrointestinales, se requiere el uso de protectores gastrointestinales. Si también se esperan efectos renales, se debe considerar la diuresis forzada con líquidos. El tratamiento de sostén debe ser llevado a cabo, según sea necesario. Controlar el equilibrio hidroelectrolítico con cuidado y manejar la insuficiencia renal usando las pautas establecidas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo naproxeno, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS (gentamicina, amikacina, etc). Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad.
- ANTICOAGULANTES (heparina, heparina de bajo peso molecular, warfarina). Es posible un aumento del riesgo de hemorragias.
- ASPIRINA. Cuando la aspirina se usa en forma concurrente con el naproxeno, los niveles plasmáticos de este último pueden disminuir y podría incrementarse la posibilidad de desarrollo de efectos adversos gastrointestinales (pérdida de sangre). La administración concomitante de aspirina con naproxeno no puede ser recomendada.
- BIFOSFONATOS (alendronato, etc). Pueden aumentar los riesgos de ulceración gastrointestinal.
- CORTICOSTEROIDES. La administración concomitante con AINE puede aumentar significativamente el riesgo de efectos adversos gastrointestinales.
- FUROSEMIDA. El naproxeno puede reducir los efectos saluréticos y diuréticos de la furosemida.
- DROGAS CON GRAN AFINIDAD POR LAS PROTEÍNAS (por ej., fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes orales, otros agentes anti-inflamatorios, salicilatos, sulfonamidas y agentes antidiabéticos sulfonilureas). Debido a que el naproxeno tiene gran afinidad por las proteínas plasmáticas (99%), podría desplazar a otras drogas con iguales características, aumentando los niveles séricos y la duración de la acción. Aunque esta interacción suele tener poca importancia clínica, estas drogas deben combinarse con cuidado.
- METOTREXATO. Ha ocurrido toxicidad importante cuando los AINE han sido usados al mismo tiempo que el metotrexato; usar esta combinación con precaución.
- PROBENCIDA. Puede causar un aumento significativo en los niveles séricos y la vida media del naproxeno.

Posologías

CANINOS:

Nota: debido a la dificultad para dosificarlo en forma precisa y a los posibles efectos adversos, el uso de esta droga en los perros sólo debe ser considerado cuando un AINE aprobado y más seguro no haya sido efectivo.

 a) 2 mg/kg oral, día por medio (cada 48 horas) (Hansen, 2003b; Hardie, Lascelles y col., 2003; Hardie y Grauer, 2007).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Conejos: para el dolor por artritis séptica o inflamación: 2,4 mg/ml en el agua de bebida durante 21 días (Ivey y Morrisey, 2000)

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI-UCGFS)

- a) 5 mg/kg IV lenta; luego 10 mg/kg oral (sobre el alimento), 2 veces por día, durante un lapso de hasta 14 días, o 10 mg/kg oral (sobre el alimento) 2 veces por día, durante un lapso de hasta 14 días consecutivos. (Prospecto del producto; Equiproxen® - Syntex Animal Health; nota: ya no se comercializa).
- b) 10 mg/kg oral por día (Trumble y Kawcak, 2003).

Controles

- Eficacia analgésica/antiinflamatoria.
- Gastrointestinales: apetito, heces (sangre oculta, diarrea).
- Hematócrito, si está indicado o se usa la droga por tiempo prolongado.
- Recuento leucocitario, si está indicado o se usa la droga por tiempo prolongado.

Información al cliente

■ Notificar al veterinario si se presentan signos clínicos de malestar gastrointestinal (anorexia, vómitos, diarrea, heces negras o sangre en materia fecal) o si el animal está deprimido.

Ouimica/Sinónimos

El naproxeno es un derivado del ácido propiónico, con una estructura y un perfil farmacológico similar al ibuprofeno y el ketoprofeno. Es un polvo cristalino blanco a blanquecino con un aparente pK_a de 4,15. Es casi insoluble en agua y libremente soluble en alcohol. En el comercio también está disponible una sal de sodio para uso humano.

El naproxeno también se conoce como: naproxeneum, RS-3540, RS-3650, Aleve®, Anaprox®, EC-Naprosyn®, Midol®, Naprelan® y Naprosyn®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El naproxeno debe almacenarse en envases bien cerrados y resistentes a la acción de la luz, a temperatura ambiente. Deben evitarse las temperaturas superiores a 40 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno; el producto para equinos ya no se comercializa en EELIII.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Naproxeno (tabletas): 200 mg (220 mg de naproxeno sódico), 250 mg (275 mg de naproxeno sódico), 375 mg, 500 mg (550 mg de naproxeno sódico); Naprosyn® (Roche); Anaprox® y Anaprox DS® (Roche); Aleve y Midol® Extended Relief (Bayer), genérico; (productos de venta libre y bajo receta).

Naproxeno (tabletas de liberación demorada o controlada): 375 mg y 500 mg; EC-Naprosyn® (Roche); Naprelan® (Blansett Pharmacal); genérico; (Rx).

Naproxeno (suspensión oral): 125 mg/5 ml en 15 ml, 20 ml, 473 ml y 500 ml; *Naprosyn*® (Roche); genérico; (Rx).

N-BUTILESCOPOLAMINA, BROMURO DE (BUTILBROMURO DE HIOSCINA)

Buscoban®

ANTIESPASMÓDICO Y ANTICOLINÉRGICO AMONIO CUATERNARIO

Consideraciones al recetar

- Anticolinérgico inyectable usado en caballos para el tratamiento del cólico asociado con cólico espasmódico, cólico flatulento e impactaciones simples.
- ▶ Tiene un tiempo de acción más corto que la atropina; sólo autorizado el uso de una única dosis IV.
- No usar en pacientes con íleo o cuando la disminución de la motilidad gastrointestinal puede ser peligrosa.
- Efectos adversos: incluyen taquicardia transitoria, dilatación de pupilas, disminución de las secreciones y membranas mucosas secas.

Usos/Indicaciones

El bromuro de N-butilescopolamina inyectable está indicado (según el prospecto) para el control del dolor abdominal (cólico) asociado con cólico espasmódico, cólico flatulento e impactaciones simples. También puede ser útil para ayudar a efectuar exámenes rectales en caballos.

Farmacología/Acciones

La N-butilescopolamina reduce la peristalsis gastrointestinal y la presión rectal debido a sus acciones anticolinérgicas por inhibición competitiva de los receptores muscarínicos presentes en el músculo liso. La N-butilescopolamina tiene un tiempo de acción más corto que la atropina.

Farmacocinética

Hay poca información disponible en caballos. Después de una dosis IV, la droga se elimina dentro de las 48 horas por orina y heces por igual. La vida media de eliminación estimada es de 6 horas, aproximadamente.

Contraindicaciones/Precauciones

La N-butilescopolamina está contraindicada en los caballos con cólicos por impactación asociados con íleo o en aquellos animales con glaucoma.

Este medicamento no debe ser usado en caballos destinados a consumo.

El fabricante no estudió la seguridad de la administración IM.

Efectos adversos

Los efectos adversos mencionados en el prospecto incluyen taquicardia transitoria y disminución de los sonidos intestinales (borborigmos), lo que dura aproximadamente 30 minutos después de la administración IV. Se puede observar dilatación transitoria de las pupilas. Otros efectos incluyen disminución de las secreciones y desecación de las membranas mucosas.

Debido a que esta droga puede causar un aumento de la frecuencia cardíaca, este parámetro no se puede usar como un indicador válido de dolor durante los 30 minutos posteriores a la inyección.

Cuando se usa para las indicaciones autorizadas, una falta de respuesta puede indicar un problema más serio, el cual puede requerir cirugía o cuidados más intensivos (White, 2005b).

Seguridad en reproducción y lactancia

Como no hay datos que documenten su seguridad, el fabricante no recomienda el uso de este fármaco en potrillos lactantes o yeguas preñadas o en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Dosis de hasta 10 veces la recomendada (3 mg/kg) fueron administradas a caballos como parte de los estudios previos a la aprobación de la droga. Los efectos clínicos observados incluyeron dilatación de las pupilas (retornaron a lo normal en 4-24 horas), taquicardia (retornó a lo normal en 4 horas) y desecación de las membranas mucosas (retornó a lo normal en 1-2 horas). La motilidad intestinal fue inhibida, pero retornó a la actividad basal dentro de las 4 horas, y se observaron heces normales dentro de las 6 horas. Se presentaron leves signos de cólico en 2 de 4 caballos tratados con una dosis 10 veces superior a la recomendada, los cuales se resolvieron sin más tratamiento.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo bromuro de N-butilescopolamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ATROPINA u otros agentes anticolinérgicos. Pueden causar efectos aditivos si se usan junto con la N-butilescopolamina.
- METOCLOPRAMIDA y otras drogas que tengan acciones de tipo colinérgica sobre el tracto gastrointestinal. Estas drogas y la N-butilescopolamina pueden contrarrestar de manera recíproca sus acciones sobre el músculo liso gastrointestinal.

Consideraciones de laboratorio

No hay interacciones específicas a considerar.

Posologías

EQUINOS:

Para las indicaciones autorizadas:

 a) 0,3 mg/kg (30 mg o 1,5 ml por cada 100 kg de peso) por vía IV lenta, 1 vez (Información en el prospecto del producto; Buscopan® - BI).

Controles

- Frecuencia cardíaca (nota: la frecuencia cardíaca no puede ser usada como indicador de dolor durante los primeros 30 minutos posteriores a la administración).
- Motilidad intestinal, por medio de los sonidos y la expulsión de heces.

Información al cliente

Debido a que se debe realizar una apropiada evaluación del paciente previo al uso de este medicamento y a que se requiere la administración IV y posteriores controles, esta droga sólo debe ser sumistrada por veterinarios.

Ouímica/Sinónimos

El bromuro de N-butilescopolamina, un derivado de la escopolamina, es un anticolinérgico/antiespasmódico amonio cuaternario

sintético. Se presenta como una sustancia cristalina blanca soluble en agua.

También se conoce como: bromuro de butilescopolamina, butilbromuro de hioscina, N-butilbromuro de hioscina, scopolamini butylbromidum, hyoscini butylbromidum, Buscopan® o Buscapina®.

Almacenamiento/Estabilidad

El producto inyectable disponible en el comercio debe almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

N-butilescopolamina, bromuro de, (inyectable): 20 mg/ml en frascos multidosis con 50 ml. *Buscopan*® (Boehringer Ingelheim); (Rx). Aprobado para uso en caballos.

En el Reino Unido, se comercializa *Buscopan Compositum*® (BI). Este producto contiene metamizol (una forma de dipirona) a 500 mg/ml y butilbromuro de hioscina (sinónimo de bromuro de Nbutilescopolamina) a 4 mg/ml. Aprobado para uso en caballos, bovinos y perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ninguno en los EE.UU. Hay varios productos con el nombre comercial *Buscopan*® o *Buscapina*® disponibles en muchos países. Véase el prospecto de cada producto ya que los ingredientes y las concentraciones pueden cambiar.

NEOMICINA, SULFATO DE

Biosol®, Neomix®

ANTIBIÓTICO AMINOGLUCÓSIDO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico aminoglucósido utilizado en la mayoría de los casos por vía oral (para la "esterilización" intestinal) o en formulaciones tópicas.
- Contraindicaciones: usado por vía oral, hipersensibilidad a los aminoglucósidos y bloqueo intestinal; en conejos.
- ▶ Efectos adversos: el uso parenteral puede ser muy tóxico (nefrotóxico) y su uso no se recomienda. El uso prolongado puede conducir a una superinfección gastrointestinal. Rara vez, la neomicina administrada por vía oral puede causar ototoxicidad, nefrotoxicidad, diarrea grave y malabsorción intestinal.
- Mínimas cantidades son absorbidas a través del tracto gastrointestinal (si está intacto).

Usos/Indicaciones

Debido a que la neomicina es más nefrotóxica y menos efectivo contra varias especies bacterianas que la gentamicina o la amikacina, su uso suele limitarse a las formulaciones tópicas para piel, ojos y oídos, el tratamiento oral de las infecciones entéricas para reducir el número de microbios en el colon, previo a la cirugía colónica, y la administración oral o por enema para disminuir la cantidad de bacterias productoras de amonio en el

tratamiento de la encefalopatía hepática. Las dosis para administración parenteral se detallan más adelante, pero sólo deben usarse con mucho cuidado, debido al potencial tóxico de la droga.

Farmacología/Acciones

La neomicina tiene un mecanismo y un espectro de acción similar al de otros aminoglucósidos (principalmente contra bacterias aeróbicas gramnegativas), pero si se la compara con la gentamicina o la amikacina, es significativamente menos efectiva contra varias especies gramnegativas, incluyendo cepas de *Klebsiella*, *E. coli y Pseudomonas*. Sin embargo, la mayoría de las cepas bacterianas resistentes a la neomicina de estas especies continúan siendo susceptibles a la amikacina. Información más detallada sobre el mecanismo de acción de los aminoglucósidos y su espectro de actividad se incluye en la monografía Amikacina.

Farmacocinética

Aproximadamente el 3% de una dosis de neomicina se absorbe después de la administración oral o rectal (enema con retención), pero este valor puede ser mayor si la motilidad intestinal es lenta o si la pared intestinal está dañada. No se alcanzan niveles terapéuticos en la circulación después de la administración oral.

Posterior a la administración IM, se pueden alcanzar niveles terapéuticos y los niveles máximos se producen dentro de 1 hora luego de la dosis. Parece que la droga se distribuye en los tejidos y se elimina de la misma forma que otros aminoglucósidos (véase la monografía Amikacina para más detalle). La neomicina administrada por vía oral se excreta casi en su totalidad sin cambios por materia fecal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La neomicina oral está contraindicada en presencia de obstrucción intestinal o si el paciente muestra hipersensibilidad a los aminoglucósidos. El uso prolongado por vía oral de este tipo de fármacos puede producir superinfecciones bacterianas o fúngicas.

Debido a que los aminoglucósidos pueden causar ototoxicidad irreversible, deben ser usados con cautela en los perros de "trabajo".

Los aminoglucósidos deben emplearse con cuidado en los pacientes con desórdenes neuromusculares (por ej., miastenia gravis) debido a su actividad bloqueante neuromuscular.

Debido a que los aminoglucósidos se eliminan principalmente a través de mecanismos renales, deben administrarse con precaución, de preferencia con control sérico y ajuste de la dosis en neonatos o gerontes.

Por lo general, los aminoglucósidos están contraindicados en conejos y liebres, ya que afectan la flora gastrointestinal en estos animales.

Efectos adversos

Véase la monografía Amikacina para más información sobre el uso parenteral de la neomicina; sin embargo, la neomicina administrada por vía parenteral es mucho más nefrotóxica que la amikacina

Rara vez, la neomicina oral puede causar ototoxicidad, nefrotoxicidad, diarrea grave y malabsorción intestinal.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto; pero no hay estudios adecuados en personas, o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados

en las personas.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la neomicina fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

La neomicina se excreta en la leche de vaca luego de una sola inyección IM. Si se usa por vía oral, es poco probable que la neomicina posea un riesgo significativo para las crías lactantes, pero puede alterar negativamente la flora intestinal y causar diarrea.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo neomicina por vía oral, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DIGOXINA. La administración de neomicina y digoxina, ambas por vía oral, puede producir la disminución de la absorción. Este efecto puede no disminuir, aun separando la administración de ambos medicamentos. Algunas personas (<10%) metabolizan la digoxina en el tracto gastrointestinal y en estos pacientes la neomicina puede aumentar los niveles séricos de digoxina. Se recomienda aumentar los controles si se agrega o se suspende la administración oral de neomicina en un paciente estabilizado con glucósidos digitálicos.
- METOTREXATO. Su absorción puede ser reducida por la administración oral de neomicina, pero puede incrementarse por la administración oral de kanamicina (encontrado en Amforal®).
- DROGAS OTOTÓXICASY NEFROTÓXICAS. Aunque sólo mínimas cantidades de neomicina se absorben después de la administración oral o rectal, el uso de otras drogas ototóxicas o nefrotóxicas junto con neomicina requiere cautela.
- PENICILINA V POTÁSICA (oral). La neomicina por vía oral no debe ser dada junto con penicilina V potásica por la misma vía, ya que puede ocurrir la malabsorción de la penicilina.
- WARFARINA. La administración oral de neomicina puede disminuir la cantidad de vitamina K absorbida desde el intestino; esto puede ser importante en pacientes que están recibiendo anticoagulantes por vía oral.

Véase la monografía Amikacina para más información sobre interacciones medicamentosas con la neomicina por vía parenteral.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones específicas a considerar.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la encefalopatía hepática:

- a) 22 mg/kg oral 3-4 veces por día (Hardy, 1989).
- b) Para el tratamiento de emergencia de la encefalopatía hepática secundaria a derivaciones portosistémicas: posterior a una enema evacuante, instilar 10-20 mg/kg de sulfato de neomicina diluida en agua. No se recomienda la administración oral de neomicina (Cornelius y Bjorling, 1988).
- c) 15 mg/kg en forma de enema, cada 6 horas, después de una enema evacuante, o 10-20 mg/kg oral cada 6 horas. Puede ser usada junto con lactulosa (Johnson, 1986).

Para las infecciones del tracto gastrointestinal:

 a) Para la campilobacteriosis: 20 mg/kg oral cada 12 horas (Willard, 2003c). Para el tratamiento sistémico (cuidado: muy nefrotóxico):

a) 3,5 mg/kg IV, IM o SC, cada 8 horas (Kirk, 1989).

FELINOS:

Para el tratamiento de la encefalopatía hepática:

- a) Secundaria a una derivación portosistémica: 10-20 mg/kg oral 2 veces por día. Puede ser usada en combinación con lactulosa o enemas evacuantes (Center, Hornbuckle y Scavelli, 1986).
- b) 22 mg/kg cada 8 horas oral (Cornelius, Bartges y col., 2000).
- c) Lactulosa a 0,5-1 mg/kg oral cada 8 horas con neomicina a 20 mg/kg oral cada 8 horas, o sin ella (Marks, 2004a).

Para las infecciones del tracto gastrointestinal:

 a) Para la campilobacteriosis: 20 mg/kg oral cada 12 horas (Willard, 2003c).

Para el tratamiento sistémico (cuidado: muy nefrotóxico):

a) 3,5 mg/kg IV, IM o SC cada 8 horas (Kirk, 1989).

HURONES:

Para infecciones entéricas susceptibles:

a) 10-20 mg/kg oral 2-4 veces por día (Williams, 2000).

■ ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Nota: contraindicada en conejos y liebres

a) Chinchillas: 15 mg/kg oral 1 vez por día. Gerbos: 100 mg/kg oral 1 vez por día. Cobayos: 8 mg/kg oral 1 vez por día. Hámsteres: 100 mg/kg oral 1 vez por día, o 0,5 mg/ml en el agua de bebida. Ratones y ratas: 50 mg/kg oral 1 vez por día (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Para la administración oral en el tratamiento de infecciones entéricas susceptibles:

- a) 4-7,5 g/día oral divididos en 2-4 tomas diarias a intervalos regulares. Terneros: 2-3 g/día, oral, divididos en 2-4 tomas diarias a intervalos regulares. Las dosis no están estandarizadas; usar sólo como pautas generales (Brander, Pugh y Bywater, 1982).
- b) 10-20 mg/kg cada 12 horas (sólo como pauta general) (Jenkins, 1986).
- c) 7-12 mg/kg oral cada 12 horas (Howard, 1986).
- d) Agregar en el alimento a 70-140 g/tonelada de alimento o mezclar la dosis apropiada en el agua de bebida, la cual será consumida por los animales en 12 horas, para proveer 11 mg/kg, o mezclar con sustitutos lácteos a razón de 200-400 mg/3,8 L (Instrucciones en el prospecto del producto; Neomix Ag® 325 - Upjohn).

EQUINOS:

Para la administración oral en el tratamiento de las infecciones entéricas susceptibles:

- a) En adultos: 4-7,5 g/día oral dividida en 2-4 tomas diarias a intervalos regulares; en potrillos: 2-3 g/día dividido en 2-4 tomas diarias a intervalos regulares. Las dosis no están estandarizadas y deben ser usadas sólo como pautas generales (Brander, Pugh y Bywater, 1982).
- b) 5-15 mg/kg oral 1 vez por día (Robinson, 1987).

Para infusiones intrauterinas:

a) Neomicina sola: 3-4 g. Combinación de neomicina (2 g) y penicilina G procaína (3.000.000 UI); combinación de neomicina (1 g), polimixina B (40.000 UI), furaltadona (600 mg) y penicilina G (sódica o potásica; 3.000.000-5.000.000

UI). Son pocos los datos científicos para recomendar dosis, volumen de infusión, frecuencia, diluyente, etc. La mayoría de los tratamientos intrauterinos se realizan, a menudo, a diario o día por medio, durante 3-7 días (Perkins, 1999).

■ PORCINOS:

Para la administración oral en el tratamiento de las infecciones entéricas susceptibles:

- a) Cerditos jóvenes: 0,75-1 g/día oral divididos en 2-4 tomas diarias a intervalos regulares. Las dosis no están estandarizadas y deben ser usadas sólo como una guía (Brander, Pugh y Bywater, 1982).
- b) 7-12 mg/kg oral cada 12 horas (Howard, 1986).

OVINOS Y CAPRINOS:

Para la administración oral en el tratamiento de las infecciones entéricas susceptibles:

- a) Corderos: 0,75-1 g/día oral dividido en 2-4 tomas diarias, a intervalos regulares. Las dosis no están estandarizadas y sólo deben usarse como una guía (Brander, Pugh y Bywater, 1982).
- b) En el alimento, a 70-140 g/tonelada de alimento, o mezclar la dosis apropiada en el agua de bebida que será consumida por el animal en 12 horas para proveer 11 mg/kg, o mezclar con sustitutos lácteos a razón de 200 mg/3,8 L (Instrucciones en el prospecto del producto; *Neomix Ag® 325* -Upjohn).

AVES:

Para la enteritis bacteriana:

a) Pollos, pavos y patos: colocar en el alimento, a razón de 70-140 g/tonelada de alimento, o mezclar la dosis apropiada en el agua de bebida que será consumida por el animal en 12 horas para proveer 11 mg/kg (Instrucciones en el prospecto del producto; *Neomix Ag® 325* - Upjohn).

SERPIENTES:

Para infecciones susceptibles:

a) Para la gastritis bacteriana: gentamicina (2,5 mg/kg IM cada 72 horas) con neomicina (15 mg/kg oral) más *Lactobacillus* vivos por vía oral (Burke, 1986).

Controles

Para el uso oral:

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos sistémicos y gastrointestinales, con el uso prolongado.

Para el uso parenteral: véase la monografía Amikacina.

Información al cliente

Los clientes deben entender que puede desarrollarse una grave intoxicación (nefrotoxicidad, ototoxicidad) cuando este medicamento se usa por vía parenteral.

Química/Sinónimos

La neomicina, un antibiótico aminoglucósido obtenido de *Streptomyces fradiae*, es en realidad un complejo de tres compuestos separados: neomicina A (neamina; inactivo), neomicina C y neomicina B (framicetina). El producto que se comercializa está conformado casi en su totalidad por sal de sulfato de neomicina B. Se presenta como un polvo higroscópico blanco a ligeramente amarillento, inodoro o casi inodoro, o como un sólido criodesecado. Es libremente soluble en agua y muy poco soluble en alcohol.

Un mg de sulfato de neomicina puro es equivalente a no menos de 650 U. Las soluciones orales o inyectables (después de la reconstitución con solución salina normal) de sulfato de neomicina tienen un pH de 5-7.5.

El sulfato de neomicina también se conoce como sulfato de fradiomicina, neomycini sulfas, Neo-325®, Neo-fradin®, Neo-Sol 50® y Neovet®.

Almacenamiento/Estabilidad

La solución oral de sulfato de neomicina debe ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases herméticos y resistentes a la acción de la luz. A menos que el fabricante indique lo contrario, las tabletas o los bolos para uso oral deben guardarse en envases herméticos, a temperatura ambiente. El polvo estéril debe ser almacenado a temperatura ambiente y protegido de la acción de la luz.

En estado seco, la neomicina es estable durante al menos 2 años a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Neomicina, sulfato de (líquido para uso oral): 200 mg/ml (140 mg de neomicina base/ml); genérico; (producto de venta libre). Dependiendo de lo que diga el prospecto, está aprobado para su uso en bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, pavos, gallinas ponedoras o pollos parrilleros. Verificar el prospecto para los tiempos de retiro previo a faena; estos pueden variar según el producto. En general, los tiempos de retiro (cuando se usa en la forma autorizada) son: bovinos = 1 día; ovinos = 2 días; y cerdos y caprinos = 3 días. El período de retiro no ha sido establecido para los terneros prerrumiantes. No usar en terneros destinados a faena. No se ha establecido un tiempo de descarte de leche en el ganado lechero. No usar en vacas lecheras de más de 20 meses de edad.

Neomicina, sulfato de (polvo soluble): 325 g/0,45 kg; Neo-325® Soluble Powder (Bimeda); Neovet® 325/100 y NeoVet 325 AG Grade (incluso autorizado para pavos); (AgriPharm) Neo-Sol 50® (Alpharma); (productos de venta libre). Aprobado para uso en bovinos (no en terneras destinadas a faena), cerdos, ovinos, caprinos y pavos (algunos productos). Verificar el prospecto para los tiempos de retiro previo a faena; éstos pueden variar según el producto. En general, los tiempos de retiro previo a faena (cuando se usa en la forma autorizada) son: bovinos = 1 días; pavos = 0 días; ovinos = 2 días; cerdos y caprinos = 3 días.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Neomicina, sulfato de (tabletas): 500 mg; genérico; (Rx). Neomicina, sulfato (solución oral): 25 mg/ml en 480 ml; *Neo-fra-din*® (Pharma-Tek); (Rx).

NEOSTIGMINA, **BROMURO DÉ NEOSTIGMINA**, METILSUFATO DE

Prostiamin®

PARASIMPATICOMIMÉTICO (COLINÉRGICO)

Consideraciones al recetar

- Parasimpaticomimético usado para iniciar la peristalsis, vaciar la vejiga y estimular las contracciones del músculo esquelético. También para el diagnóstico y el tratamiento de la miastenia gravis y para tratar las sobredosis con bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (tipo curare); ha sido empleado para el tratamiento de las sobredosis masivas con ivermectina en los gatos.
- ▶ Contraindicaciones: peritonitis, obstrucciones mecánicas del tracto intestinal o las vías urinarias, estadios avanzados de preñez, hipersensibilidad a esta clase de compuestos o si el animal ha sido tratado con otros inhibidores de la colinesterasa.
- ▶ Efectos adversos: de naturaleza colinérgicos y relacionados con la dosis (náuseas, vómitos, diarrea, excesiva salivación y babeo, sudoración, miosis, lagrimeo, aumento de las secreciones bronquiales, bradicardia o taquicardia, cardioespasmos, broncoespasmos, hipotensión, calambres musculares y debilidad muscular, agitación, inquietud o parálisis).
- No se debe confundir una crisis colinérgica con una crisis miasténica.

Usos/Indicaciones

La neostigmina está indicada para la atonía ruminal, iniciar la peristalsis, vaciar la vejiga y estimular las contracciones del músculo esquelético en bovinos, caballos, ovinos y porcinos (Prospecto del producto; Stiglyn® 1:500-P/M - Mallinckrodt). Se ha usado para el diagnóstico y el tratamiento de la miastenia gravis y para tratar las sobredosis con bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (tipo curare) en perros. La neostigmina también ha sido empleada para el tratamiento de las sobredosis masivas con ivermectina en los gatos.

Farmacología/Acciones

La neostigmina compite con la acetilcolina por la acetilcolinesterasa. Debido a que el complejo neostigmina-acetilcolinesterasa es hidrolizado a una menor velocidad que el complejo acetilcolinaenzima, la acetilcolina se acumulará con la resultante exageración y prolongación de sus efectos. Éstos pueden incluir aumento del tono de la musculatura intestinal y esquelética, estimulación de las glándulas salivales y sudoríparas, broncoconstricción, constricción ureteral, miosis y bradicardia. La neostigmina también tiene un efecto colinomimético directo sobre el músculo esquelético.

En los caballos, esta droga puede disminuir la actividad yeyunal y demorar el vaciado gástrico. Su uso en el tratamiento de las impactaciones colónicas y el íleo es controvertido.

Farmacocinética.

No se ha encontrado información sobre la farmacocinética de la neostigmina en las especies veterinarias. En las personas, el bromuro de neostigmina se absorbe de manera deficiente después de la administración oral (sólo se absorbe el 1-2% de la dosis). Los efectos de la neostigmina sobre la actividad peristáltica en las personas comienza a los 10-30 minutos posteriores a la administración parenteral y puede persistir hasta 4 horas.

La neostigmina tiene una afinidad por las proteínas plasmáticas del 15-25%. En las personas, no se ha detectado su presencia en la leche materna, ni sería esperable que cruce la placenta cuando se administra a las dosis usuales.

En las personas, la vida media de eliminación es, aproximadamente, 1 hora. Se metaboliza en el hígado y es hidrolizada por las colinesterasas a 3-OH PTM, el cual es débilmente activo. Cuando se administra por vía parenteral, alrededor del 80% de la droga se excreta por orina dentro de las 24 horas, con el 50% de la droga sin sufrir cambios.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La neostigmina está contraindicada en los pacientes con peritonitis, obstrucciones mecánicas del tracto intestinal o las vías urinarias, en los animales con hipersensibilidad a esta clase de compuestos, o en aquellos tratados con otros inhibidores de la colines-

Usarla con cuidado en pacientes con epilepsia, úlcera péptica, asma bronquial, arritmias cardíacas, hipertiroidismo, vagotonía o megacolon.

Efectos Adversos

Los efectos adversos de la neostigmina se relacionan con la dosis y son de naturaleza colinérgica. Véase Sobredosificación.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto; pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Debido a que se ioniza a pH fisiológico, no se debería esperar que la neostigmina se excreta en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis de neostigmina puede inducir una crisis colinérgica. Los signos clínicos pueden incluir: náuseas, vómitos, diarrea, excesiva salivación y babeo, sudoración (en animales con glándulas sudoríparas), miosis, lagrimeo, aumento de las secreciones bronquiales, bradicardia o taquicardia, cardioespasmos, broncoespasmos, hipotensión, calambres y debilidad musculares, agitación, inquietud o parálisis. En los pacientes con miastenia gravis puede ser difícil diferenciar entre una crisis colinérgica y una crisis miasténica. Una dosis de prueba de edrofonio debe diferenciar entre ambas.

El tratamiento de la crisis colinérgica consiste en el cese temporario de la administración de neostigmina y la instauración de una terapia con atropina (véase la dosis en la monografía Atropina). Mantener una ventilación adecuada usando asistencia mecánica cuando sea necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo neostigmina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ATROPINA. La atropina antagonizará los efectos muscarínicos de la neostigmina; algunos profesionales usan de manera rutinaria ambas drogas juntas, pero el uso concurrente debe ser hecho con cuidado, ya que la atropina puede enmascarar los signos clínicos iniciales de una crisis colinérgica.
- CORTICOSTEROIDES. Pueden disminuir la actividad anticolinesterasa de la neostigmina; una vez detenida la administración de corticoteroides, la neostigmina puede causar un aumento de la actividad anticolinesterasa.
- DEXPANTENOL. En teoría, esta droga puede tener efectos aditivos cuando se usa junto con la neostigmina.
- MAGNESIO. El tratamiento anticolinesterasa puede ser antagonizado por la administración parenteral de magnesio, ya que puede tener un efecto depresor directo sobre el músculo esquelético.
- RELAJANTES MUSCULARES. La neostigmina puede prolongar la fase I del bloqueo de los relajantes musculares despolarizantes (por ej., succinilcolina, decametonio) y el edrofonio antagoniza las acciones de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (por ej., pancuronio, tubocurarina, galamina, vecuronio, atracurio, etc.).

Posologías

CANINOS:

- a) Para el tratamiento de la miastenia gravis: 0,04 mg/kg IM cada 6 horas para evitar el problema de la medicación oral en los perros con regurgitación activa (Inzana, 2000).
- Para el diagnóstico de miastenia gravis: 0,05 mg/kg IM (es diagnóstico de miastenia gravis si la mejoría ocurre en 15-30 minutos; administrar previamente atropina) (LeCoteur, 1988).
- c) Para el tratamiento de las sobredosis de curare: 0,001 mg/kg SC seguido por inyección IV de atropina (0,04 mg/kg) (Bailey, 1986).

FELINOS:

Para el tratamiento de la miastenia gravis:

 a) 0,04 mg/kg IM cada 6 horas, para evitar el problema de la medicación oral en los animales con regurgitación activa (Inzana, 2000).

BOVINOS:

 a) 1 mg/45 kg SC; repetir según esté indicado (Prospecto del producto; Stiglyn[®] 1:500-P/M - Mallinckrodt).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)

a) 1 mg/45 kg SC; repetir según esté indicado (Prospecto del producto; *Stiglyn*® *1:500-P/M* - Mallinckrodt).

Para el tratamiento del íleo paralítico del colon mayor:

- a) 2-4 mg SC cada 2 horas. Usarla después de la corrección del desplazamiento del intestino grueso; interrumpirla cuando se recupere la motilidad gastrointestinal. Puede causar aumento de las secreciones en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, puede ser peligrosa en las enfermedades del intestino delgado. No produce contracciones progresivas en el intestino delgado (Stover, 1987).
- b) 0,02 mg/kg SC; la duración de acción puede ser muy corta (15-30 minutos); no aumenta la motilidad propulsiva del yeyuno y puede demorar el tiempo de vaciamiento gástrico (Clark y Becht, 1987).
- c) 0,44 mg/kg (aproximadamente 2 mg totales en un caballo de 450 kg) SC o IV; puede repetirse cada 30 minutos a 2 horas. Si es inefectiva y no se ven efectos adversos, la dosis puede ser aumentada a incrementos de 2 mg hasta un total de 10 mg por tratamiento (Moore, 1999).

- d) Para el íleo con notoria distensión colónica en los potrillos, secundario a C. perfringens tipo C: 1-2 mg (2 mg para los potrillos de más de 112 kg) SC, 2-3 aplicaciones a intervalos de 1 hora; luego, cuando sea necesario (Slovis, 2003a).
- e) 0,025 mg/kg SC cada 2-6 horas (Hassel, 2005).

■ PORCINOS:

- a) 2-3 mg/45 kg IM; repetir según sea indicado (Prospecto del producto; Stiglyn® 1:500-P/M Mallinckrodt).
- b) 0,03 mg/kg (Davis, 1986).

OVINOS:

- a) 1-1,5 mg/45 kg SC; repetir según esté indicado (Prospecto del producto; *Stiglyn*® 1:500-P/M Mallinckrodt).
- b) 0,01-0,02 mg/kg (también en las cabras) (Davis, 1986).

Controles

Dependen de la razón de uso.

- Reacciones adversas (véanse Efectos adversos y Sobredosificación).
- Eficacia clínica.

Información al cliente

 Este producto sólo debe ser usado por profesionales en lugares en los que se pueden controlar los efectos de la droga.

Química/Sinónimos

El bromuro de neostigmina y el metilsulfato de neostigmina, son agentes parasimpaticomiméticos amonio cuaternario sintéticos, que se presentan como un polvo cristalino blanco, de sabor amargo e inodoro; son muy solubles en agua y solubles en alcohol. El punto de fusión del metilsulfato de neostigmina es 144-149 °C. El pH del metilsulfato de neostigmina inyectable disponible en comercios es 5-6.5.

El metilsulfato de neostigmina también se conoce como: neostigmini metilsulfas, proserinum, *Glycostigmin*®, *Intrastigmina*®, *Neostig-Reu*®, *Normastigmin*®, *Prostigmin*®, *Prostigmina*®, *Prostigmine*®, *Stiglyn*® o *Tilstigmin*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El bromuro de neostigmina en tabletas debe ser almacenado a temperatura ambiente en envases herméticos. El metilsulfato de neostigmina inyectable debe guardarse a temperatura ambiente y protegido de la luz; evitar el congelamiento.

El metilsulfato de neostigmina inyectable es físicamente compatible con las soluciones de remplazo IV comúnmente usadas y con las siguientes drogas: glicopirrolato, pentobarbital sódico y tiopental sódico.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Neostigmina, metilsulfato de (inyectable): 1:1000 (1 mg/ml), 1:2000 (0,5 mg/ml), 1:4000 (0,25 mg/ml) en ampollas de 1 ml (sólo 1:2000 y 1:4000) y frascos de 10 ml; *Prostigmin*® (ICN); genérico; (Rx).

NIACINAMIDA (NICOTINAMIDA)

INMUNOMODULADOR: NUTRICIONAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Usado en caninos en combinación con tetraciclinas para el tratamiento del lupus eritematoso discoide; puede ser útil en otras dermatopatías inmunomediadas, tales como piogranulomas estériles, onicodistrofia idiopática, pénfigo foliáceo y pénfigo eritematoso.
- ▶ Posibles contraindicaciones: enfermedad hepática, úlceras pépticas activas, o hipersensibilidad a la
- ▶ Efectos adversos: anorexia, vómitos y letargia; en ocasiones se observa un aumento de las enzimas
- ▶ La mejoría puede ser gradual y llevar 6-8 semanas.
- No es costoso.

Usos/Indicaciones

Cuando se usa junto con tetraciclinas, la niacinamida puede servir para el tratamiento del lupus eritematoso discoide en los perros. En ocasiones, ha sido útil para los piogranulomas estériles, la onicodistrofia idiopática, el pénfigo foliáceo v pénfigo eritematoso. Pueden transcurrir 1-2 meses antes de observar su eficacia clínica.

Farmacología/Acciones

Si bien la niacinamida es un nutriente esencial en las personas (necesaria para el metabolismo lipídico, la respiración tisular y la glucogenólisis), su principal uso farmacológico (en combinación con tetraciclinas para el lupus eritematoso discoide) en los perros es secundario a su acción bloqueante inducida por IgE la liberación de histamina y la desgranulación de los mastocitos. Cuando se usa con tetraciclinas, la niacinamida puede suprimir la quimiotaxis de leucocitos secundaria a la activación del complemento por parte de los complejos antígeno-anticuerpo. También inhibe las fosfodiestearasas y disminuye la liberación de proteasas. En combinación con los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de las tetraciclinas, la eficacia se ha notado en hasta 2/3 de los perros tratados por lupus eritematoso discoide. Si bien la niacinamida y la niacina actúan tal como vitaminas, la niacinamida no afecta el nivel de lípidos en sangre ni el sistema cardiovascular.

Farmacocinética

La niacinamida se absorbe bien después de la administración oral y se distribuye ampliamente por los tejidos corporales. Se metaboliza en el hígado a varios metabolitos, los cuales son excretados por orina. A la dosis fisiológica, sólo una pequeña cantidad de la droga se elimina por orina sin sufrir cambios, pero a medida que la dosis aumenta, se excretará una mayor cantidad de droga sin modificar.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En las personas, el tratamiento con niacinamida está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática, úlceras pépticas activas o hipersensibilidad a la droga.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la niacinamida en los perros son poco frecuentes pero pueden incluir anorexia, vómitos y letargia. En ocasiones, se puede observar un aumento de las enzimas hepáticas.

Seguridad en reproducción y lactancia

A pesar de que la niacinamida sola es segura para usar en animales preñados y en lactancia, su empleo en combinación con tetraciclinas puede no ser seguro.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay pocas probabilidades de que haya problemas con la sobredosis de la niacinamida, más allá de un malestar gastrointestinal agudo.

Interacciones medicamentosas

La niacinamida y las tetraciclinas no interfieren con la producción de anticuerpos asociados con las vacunaciones de rutina en los perros. Véase también la monografía Tetraciclina para información adicional sobre interacciones medicamentosas, si se usa la terapia combinada.

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo niacinamida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ INSULINA/ANTIDIABÉTICOS PARA USO ORAL. En las personas diabéticas, algunas veces es necesario ajustar la dosis de insulina o antidiabéticos orales, una vez iniciada la administración de niacinamida.

Posologías

CANINOS:

Para el lupus eritematoso discoide:

- a) Para los perros que pesan ≥10 kg: 500 mg de niacinamida y 500 mg de tetraciclina oral cada 8 horas. Para los perros que pesan 5-10 kg: 250 mg de cada droga, oral, cada 8 horas. Para los perros que pesan <5 kg: 100 mg de cada droga, oral, cada 8 horas. La mejoría suele ser observada dentro de las 6 semanas (White, 2000).
- b) Perros de >10 kg: 500 mg de niacinamida y 500 mg de tetraciclina, oral, cada 8 horas. Perros de <10 kg: 250 mg de cada droga, oral, cada 8 horas. Puede usarse en combinación con corticosteroides y vitamina E. Si los efectos adversos se vuelven un problema, reducir la dosis de niacinamida en primer término. Este esquema puede también emplearse para el pénfigo foliáceo o eritematoso (Campbell, 1999).

Para varias enfermedades inmunomediadas (lupus eritematoso discoide, pénfigo eritematoso, pénfigo foliáceo, vasculitis, piogranuloma estéril, dermatomiositis y onicodistrofia lupoide.

a) Para perros de <10 kg: 250 mg de niacinamida y de tetraciclina, oral, 3 veces por día. Para perros de >10 kg: 500 mg de cada droga, oral, 3 veces por día. Se puede remplazar la tetraciclina por doxiciclina a 5 mg/kg oral, 1 vez por día (Tapp, 2002).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos (enzimas hepáticas: datos basales y controles ocasionales).

Información al cliente

■ Administrar el producto siguiendo las instrucciones. La mejoría puede no ser notada durante 6-8 semanas.

■ Si el estado general del perro se deteriora o si los efectos adversos son un problema, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

La niacinamida, también conocida comúnmente como nicotinamida, se presenta como un polvo cristalino blanco. Es inodoro o casi inodoro y tiene sabor amargo. Es libremente soluble en agua y alcohol.

La niacinamida también puede ser conocida como: nicotinamida, nicotinamidum, ácido nicotínico amida, nicotilamida, vitamina B₃ o vitamina PP.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de niacinamida deben almacenarse en envases herméticos, a temperatura ambiente, a menos que el prospecto indique otra cosa. Esta droga es incompatible con álcalis y ácidos fuertes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Niacinamida (nicotinamida) (tabletas): 100 mg y 500 mg; genérico; (producto de venta libre); también disponible en polvo a granel.

NISTATINA (PARA USO ORAL)

Nilstat®, Mycostatin®

ANTIFÚNGICO (CANDIDA)

Consideraciones al recetar

- Antifúngico (para Candida) para uso oral y tópico; no tiene absorción sistémica después de la administración oral.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida
- Efectos adversos: es posible observar efectos gastrointestinales con altas dosis; posible hipersensibilidad.

Usos/Indicaciones

La nistatina, por vía oral, se usa principalmente para el tratamiento de las infecciones orales o gastrointestinales por *Candida* en perros, gatos y aves; ha sido utilizada con menor frecuencia en otras especies para las mismas indicaciones.

Farmacología/Acciones

La nistatina tiene un mecanismo de acción similar al de la anfotericina B. Se une a los esteroles presentes en la membrana de las células fúngicas, alterando la permeabilidad de aquellas lo que permiten que el potasio intracelular y otros elementos "filtren hacia afuera".

La nistatina tiene actividad contra varios hongos pero se emplea en la práctica clínica para infecciones por *Candida* a nivel tópico, orofaríngeo y gastrointestinal.

Farmacocinética

La nistatina no se absorbe en cantidades medibles después de la administración oral, y se excreta casi en su totalidad sin cambios por materia fecal. La droga no se usa por vía parenteral porque es muy tóxica para los tejidos internos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La nistatina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

Efectos adversos

En ocasiones, las altas dosis pueden causar malestar gastrointestinal (anorexia, vómitos, diarrea). Rara vez, se han documentado reacciones de hipersensibilidad en las personas.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aunque la seguridad de la droga durante la gestación no ha sido establecida con firmeza, la falta de absorción apreciable o la ausencia de informes de casos asociados con efectos teratogénicos de la nistatina hacen parecer que su uso es seguro. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazados no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si la nistatina se excreta en la leche materna, pero debido a que la droga no es absorbida después de la administración oral es poco probable que esto sea un punto a considerar.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a que la droga no es absorbida después de la administración oral, la toxicidad aguda por sobredosis oral es muy poco probable, pero puede producirse un transitorio malestar gastrointestinal.

Interacciones medicamentosas

No se han documentado interacciones significativas para la nistatina por vía oral.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento oral de infecciones por Candida:

- a) 100.000 U oral cada 6 horas (Kirk, 1989).
- b) 50.000-150.000 U oral cada 8 horas (Jenkins y Boothe, 1987).
- c) 22.000 U/kg/día (Huber, 1988b).

FELINOS:

Para el tratamiento oral de infecciones por Candida:

a) 100.000 U oral cada 6 horas (Kirk, 1989).

EQUINOS:

Para infusión intrauterina:

a) 250.000-1.000.000 UI; mezclarla con agua estéril; forma precipitados en solución salina. Son pocos los datos científicos como para recomendar dosis, volumen a infundir, frecuencia, diluyentes, etc. La mayoría de los tratamientos intrauterinos se realizan a diario o en esquemas de días alternos, durante 3 a 7 días (Perkins, 1999).

AVES:

Para la micosis del buche y la diarrea micótica (Candida albicans) en pollos y pavos:

a) Colocar en el alimento a razón de 50 g/tonelada (*Mycostatin®-20*) o 100 g/tonelada durante 7-10 días (Instrucciones en el prospecto del producto; *Mycostatin®-20* - Solvay).

Para las infecciones entéricas por Candida:

- a) 200.000-300.000 U/kg oral cada 8-12 horas. Se debe administrar un volumen relativamente grande (2-3 ml). También puede ser usada para prevenir infecciones por levadura en aves que están anidando y están siendo tratadas con antibióticos de amplio espectro. Las lesiones orales pueden ser pasadas por alto si el ave es sondeada (Flammer, 2003a).
- b) Para los neonatos con antibioticoterapia: aplastar una tableta de 100 mg de fluconazol y mezclarlo con 20 ml de nistatina (100.000 U/ml) en suspensión oral. La dosis a 0,5 ml/1000 g de peso oral 2 veces por día, mientras dura la administración del antibiótico (Wissman, 2003).
- c) Para el tratamiento de la candidiasis después de la administración de antibióticos o junto con ellos: 1 ml de una suspensión de 1.000.000 U/ml por cada 300 g de peso, oral, 1-3 veces por día, durante 7 a 14 días. Si se están tratando lesiones en la boca no dar por sonda. Los pichones alimentados a mano deben recibir un tratamiento antifúngico si están siendo tratados con antibióticos. (Clubb, 1986)

Rátidas:

a) 250.000-500.000 UI/kg oral 2 veces por día (Jenson, 1998).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para tortugas con infecciones entéricas por levaduras: 100.000 UI/kg oral 1 vez por día, durante 10 días (Gauvin, 1993).
- b) En todas las especies: 100.000 U/kg oral 1 vez por día (Jacobson, 1999).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

■ Batir bien la suspensión antes de administrar.

Química/Sinónimos

La nistatina es un antibiótico antifúngico polieno producido por *Streptomyces noursei* y se presenta como un polvo higroscópico amarillo a ligeramente beige y con olor a cereal. Es muy poco soluble en agua y leve a escasamente soluble en alcohol. Un mg de nistatina contiene no menos de 4400 U de actividad. Según la USP, la nistatina usada en las preparaciones de suspensiones orales no debe contener menos de 5000 U por mg.

La nistatina también puede ser conocida como: fungicidin o nystatinum, *Mycostatin*® y *Nilstat*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas y la suspensión oral de nistatina deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases herméticos y resistentes a la acción de la luz. Evitar el congelamiento de la suspensión oral o la exposición a temperaturas superiores a 40 °C.

La nistatina se deteriora cuando es expuesta al calor, la luz o la humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno para uso oral. Para uso tópico, véase la sección de tratamiento dermatológico tópico en el Apéndice.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nistatina (suspensión oral): 100.000 U/ml en 5 ml, 60 ml, 473 ml y 480 ml; $Nilstat^{\oplus}$ (Lederle); genéricos; (Rx).

Nistatina (polvo a granel) 50 millones, 150 millones, 500 millones, 1000 millones, 2000 millones y 5000 millones de unidades; genérico; (Paddock); *Nilstat*® (Lederle); (Rx).

Nistatina (tabletas para uso oral) 500.000 U; *Mycostatin*® (Bristol-Myers Squibb); genérico; (Rx).

También en pastillas orales, tabletas vaginales, cremas tópicas, polvos y ungüentos.

NITAZOXANIDA

Navigator®

ANTIPARASITARIO

Consideraciones al recetar

- Droga que tiene actividad contra una variedad de protozoarios, nematodos, bacterias y trematodos, incluyendo Sarcocystis neurona, Giardia, Cryptosporidia y Helicobacter pylori.
- Aprobado para su uso en caballos (mieloencefalitis protozoárica equina) y personas (Giardia y Cryptosporidia).
- ▶ Es de interés su uso en otros animales de compañía (por ej., perros, gatos), pero se carece de datos que apoyen su uso.
- ▶ Los efectos adversos en los caballos pueden ser limitantes para el tratamiento; muy bien tolerado en las personas.

Usos/Indicaciones

La nitazoxanida en pasta oral está indicada para el tratamiento de caballos con mieloencefalitis protozoárica equina causada por *Sarcocystis neurona*.

En las personas, la nitazoxanida está aprobada (en los Estados Unidos) para su uso en el tratamiento de la diarrea causada por *Cryptococcus parvum y Giardia lamblia* en pacientes pediátricos con edades entre 1 y 11 años.

Debido al espectro de actividad de la droga y su aparente seguridad, hay considerable interés en usarla en varias especies de animales de compañía, pero se carece de datos para indicaciones específicas y dosis.

Farmacología

Si bien el mecanismo de acción preciso de la nitazoxanida es desconocido, se piensa que sus metabolitos activos (tizoxanida y glucurónido de tizoxanida) inhiben la piruvato:ferredoxina oxidorreductasa que comanda reacciones de transferencia electrónica dependiente de enzimas, las cuales son esenciales para el metabolismo energético anaeróbico. La nitazoxanida tiene actividad contra varios protozoarios, nematodos, bacterias y trematodos, incluyendo *Sarcocystis neurona*, *Giardia*, *Cryptosporidia* y *Helicobacter pylori*.

Farmacocinética

Después de la administración oral en caballos, la nitaxozanida es absorbida y rápidamente se convierte a tizoxanida (desacetil-nitazoxanida). Los niveles máximos de la tizoxanida son alcanzados entre 2-3 horas y no son detectables a las 24 horas posteriores a la administración.

En las personas, la nitazoxanida no se detecta en plasma, pero los niveles máximos de tizoxanida y el glucurónido de tizoxanida

ocurren 3-4 horas después de la administración. Más del 99% de la tizoxanida se une a las proteínas plasmáticas. La tizoxanida se excreta en orina, bilis y heces; el metabolito con glucurónido es eliminado en la orina y la bilis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La droga está contraindicada en caballos, menores de 1 año de edad y en aquellos que están enfermos o debilitados por otras razones que no sean la mieloencefalitis protozoárica equina. Debe ser usada con cautela en padrillos y en otros caballos predispuestos a desarrollar laminitis. No se ha establecido la seguridad para su uso en caso de compromiso de la función renal o hepática; emplear con cuidado. El fabricante no ha evaluado la nitoxanida en caballos que pesen más de 545 kg.

Efectos adversos

En los caballos, los siguientes efectos adversos son los observados con mayor frecuencia: fiebre, reducción del apetito/anorexia, y letargia/depresión. Otros efectos adversos incluyen disminución de los sonidos intestinales, escasa formación de heces, heces decoloradas, malolientes o blandas/diarrea, cólico, laminitis, aumento del consumo de agua, orina decolorada, edema cefálico y/o en los miembros, o pérdida de peso. El fabricante menciona que los padrillos pueden estar más predispuestos al desarrollo de laminitis que los caballos castrados o las yeguas.

La nitazoxanida puede alterar la flora normal en los caballos, lo que conduce a una enterocolitis. El tratamiento con nitazoxanida debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar los cuidados veterinarios apropiados, si el paciente desarrolla algunos de los siguientes signos: fiebre alta (>39 °C), heces blandas o escasas, diarrea, cólico o signos de laminitis.

Se puede desarrollar el también denominado cuadro de "crisis terapéutica", en particular al inicio del tratamiento (primeras 2 semanas), que según se piensa es causado por una inflamación del SNC secundaria a la muerte o agonía de los protozoarios. Los signos comunes incluyen deficiencias neurológicas, fiebre, letargia y disminución del apetito. Puede estar indicada la terapia con antiinflamatorios. El tratamiento puede continuar si el caballo es controlado de cerca por la posible presentación de otras reacciones adversas (por ej., anorexia, diarrea, cólico, laminitis).

En las personas, la droga parece ser bien tolerada y las tasas de efectos adversos son similares a las del grupo placebo. Rara vez, la esclerótica puede ponerse amarilla como resultado de la disposición de la droga, pero retorna a lo normal una vez suspendida la administración de ésta.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad en reproducción de la nitazoxanida no ha sido determinada en los padrillos o las yeguas reproductoras o lactantes. En las mujeres embarazadas, la nitazoxanida es clasificada por la FDA como categoría B. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) La nitazoxanida no afectó la fertilidad en ratas machos o hembras que recibieron una dosis aproximada de 66 veces la recomendada en las personas. No causó peligro para el feto en las ratas o las conejas preñadas que recibieron una dosis 48 y 3 veces superior (respectivamente) a la recomendada en las personas.

Se desconoce si la nitazoxanida se excreta en leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible sobre la toxicidad aguda de la nitazoxanida. La DL_{50} oral en gatos y perros es mayor a 10 g/kg. Dosis repetidas de 450 mg/kg en ratas causaron una intensa salivación y aumento de los pesos hepático y esplénico. En caballos que recibieron aproximadamente 5 veces la dosis autorizada se observó el desarrollo de anorexia, diarrea y letargia, y las pruebas fueron detenidas después de los 4 días de estudio. Voluntarios humanos tomaron dosis de hasta 4 g sin mostrar efectos adversos significativos. Ante la eventualidad de una sobredosis, se sugiere observar al paciente de cerca y tratar los efectos adversos con terapia de sostén.

Interacciones medicamentosas

No se han observado interacciones medicamentosas específicas hasta la fecha, pero los fabricantes del producto para uso veterinario y humano advierten que debe ser usado con cautela si el paciente está recibiendo otras drogas que tienen alta afinidad por las proteínas plasmáticas y con estrecho índice terapéutico.

Consideraciones de laboratorio

No se han observado interacciones de laboratorio específicas que deban ser consideradas.

Posologías

EQUINOS:

Para la mieloencefalitis protozoárica equina causada por Sarcocystis neurona:

a) Para un ciclo de tratamiento de 28 días: días 1-5: 25 mg/kg oral 1 vez por día; días 6-28: 50 mg/kg oral 1 vez por día. Véanse las instrucciones para su uso en la sección Información para el cliente (Prospecto del producto; Navigator® - Idexx).

Controles

- Eficacia clínica.
- Controlar semanalmente el peso del animal.
- Reacciones adversas: si éstas ocurren, el fabricante recomienda realizar un examen físico, hemograma completo, albúmina sérica, proteínas séricas totales y peso corporal.

Información al cliente

■ Siempre proveer la hoja de información para el cliente (se encuentra en la parte interna de la tapa superior y el lado interno de la caja de las jeringas) al propietario o a la persona que tratará al animal con cada prescripción. Los clientes deben comprender y aceptar los posibles riesgos asociados y compararlos con los potenciales beneficios del tratamiento.

INSTRUCCIONES PARA SU USO (en el prospecto del producto):

- Paso 1: obtener en forma precisa el peso del animal a intervalos periódicos (1 vez por semana) para asegurarse de que se está administrando la dosis correcta. Usar una cinta métrica o de peso provista en la caja de Navigator.
- Paso 2: abrir el envase y extraer la jeringa Navigator. Programar el anillo dosificador a la dosis apropiada, según el siguiente esquema. Para programar el anillo dosificador del émbolo de la jeringa, rotar la parte superior del anillo hasta la marca apropiada para la dosis.

Día 1- Usar la jeringa en el espacio marcado #1 y programar el anillo dosificador a la mitad (1/2) del peso del caballo (en libras).

Día 2- Usar la jeringa ya empleada el día 1 y programar el anillo dosificador en función del peso completo del caballo (en libras); esto liberará la misma dosis que la administrada el día 1.

Día 3- Usar la jeringa en el espacio marcado # 2 y programar el anillo dosificador a la mitad (1/2) del peso del caballo (en libras).

Día 4- Usar la jeringa ya empleada el día 3 programando el anillo dosificador según el peso completo del caballo (en libras); esto liberará la misma cantidad administrada el día 3.

Día 5-Usar la jeringa en el espacio marcado #3 y programar el anillo dosificador a la mitad (1/2) del peso del caballo en libras. La jeringa #3 será usada sólo en parte. Guardar esta jeringa hasta que la dosificación sea completada y luego desecharla junto con las otras jeringas.

Días 6 a 28- Usar el resto de las jeringas y programar el anillo dosificador en función del peso completo del caballo (en libras).

- Paso 3: asegurarse de que la boca del caballo no contenga alimento. Extraer la cobertura de la parte superior de la jeringa e introducir la punta dentro de la boca del caballo a través del espacio interdental. Apretar el émbolo hasta que sea detenido por el anillo dosificador. La dosis debe ser depositada en la parte trasera de la lengua o en la profundidad del vestíbulo (al fondo de la mejilla).
- Paso 4: para ayudarlo a deglutir la pasta, levantar la cabeza del caballo de inmediato y mantenerla así durante unos pocos segundos después de la administración.
- Paso 5: limpiar la punta de la jeringa con una toalla limpia descartable y volver a colocar la cobertura sobre la punta de la jeringa. Retornar la jeringa al envase original de la caja de Navigator.
- Paso 6: repetir hasta completar 28 días de tratamiento. Pesar al caballo a intervalos semanales y programar la dosis en función del peso actual, asegurándose así una correcta dosificación.
- Paso 7: al final del período del tratamiento, todas las jeringas vacías o casi vacías deben ser desechadas. No reusar las jeringas dosificadoras.
- Cuando se usa emplea caballos, los fabricantes recomiendan controlar la posible presentación de efectos adversos, al menos 1 vez por día, mientras se realiza el tratamiento.
- Contactar de inmediato al veterinario si ocurren los siguientes efectos adversos: fiebre, reducción del apetito/anorexia, letargia/depresión, disminución de los sonidos intestinales, heces blandas, escasas, malolientes o decoloradas/diarrea, cólico, laminitis, aumento del consumo de agua, coloración de la orina, edema cefálico y/o de los miembros, o pérdida de peso.

Química/Sinónimos

La nitazoxanida, un antiparasitario derivado del nitrotiazol-salicilamida, es un polvo ligeramente amarillento. Es poco soluble en etanol y casi insoluble en agua.

También se conoce como: PH-5776, Alinia®, Daxon®, Heliton® y Navigator®.

Almacenamiento/Estabilidad

La pasta oral aprobada para su uso en equinos debe ser almacenada por debajo de 30 °C; no congelarla. El polvo para suspensión oral aprobado para uso humano debe conservarse a 25 °C; se permiten traslados a 15-30°C. Una vez reconstituida la suspensión con agua corriente, debe mantenerse en un envase bien cerrado a temperatura ambiente, y desecharse una vez transcurridos 7 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Nitazoxamida (pasta oral) (32%, 320 mg/ml de pasta) en jeringas; en cajas con 26 jeringas. Cada jeringa contiene 85 g de pasta y sirve para tratar a un caballo de 540 kg durante 28 días. *Navigator*® (Idexx); (Rx). Aprobado su uso en caballos; no debe ser empleado en personas.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nitazoxanida (tabletas): 500 mg; *Alinia*® (Romark Laboratories); (Rx). Nitazoxanida (polvo para suspensión oral): 20 mg/ml (100 mg/5 ml, una vez reconstituido) en 60 ml; *Alinia*® (Romark Laboratories); (Rx).

NITENPIRAM

Capstar®, Program®

INSECTICIDA ORAL

Consideraciones al recetar

- Insecticida oral usado principalmente como adulticida para las pulgas en perros y gatos; también puede ser eficaz para otras alteraciones como, por ejemplo, gusanos de mosca.
- ▶ Muy seguro.
- No es efectivo por sí solo contra los huevos de pulgas u otras formas inmaduras.
- Se consigue sólo en forma directa con los fabricantes.

Usos/Indicaciones

El nitenpiram está indicado como adulticida para pulgas en perros y gatos. No mata garrapatas, huevos de pulgas ni formas inmaduras de pulgas. Puede ser efectivo para el tratamiento de larvas de varias especies de moscas.

Farmacología/Acciones

El nitenpiram ingresa en la circulación sistémica de la pulga adulta después que ésta consume sangre de un animal tratado. Se une a los receptores para la acetilcolina en las membrana postsinápticas y bloquea la transmisión neuronal mediada por la acetilcolina, causando parálisis y muerte de la pulga. No inhibe la acetilcolnesterasa. La eficacia parece ser superior al 95% (tasa de mortalidad) en perros y gatos dentro de las 6 horas de efectuado el tratamiento. Cuando se lo combina con un regulador del crecimiento del insecto (por ej., lufenuron), también se puede controlar el estadio inmaduro de las pulgas.

Farmacocinética

El nitenpiram se absorbe con rapidez y casi por completo después de ser administrado por vía oral. Los niveles máximos se producen en unos 80 minutos posteriores a la administración en perros y en unos 40 minutos en gatos. La vida media de eliminación es de unas 3 horas en los perros y 8 horas para los gatos. El nitenpiram se excreta principalmente sin cambios por orina. En los perros, alrededor del 3% de una dosis se elimina en las heces; en los gatos, el 5% de la dosis se excreta por la misma vía.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El nitenpiram no está autorizado para ser usado en animales de menos de 900 g de peso o menos de 4 semanas de edad.

Efectos adversos

El producto es bien tolerado. A medida que las pulgas comienzan a morir, el animal puede comenzar a sentir picazón. Este efecto es temporario y se debe a las pulgas y no al medicamento.

Seguridad en reproducción y lactancia

Es probable que el nitenpiram sea seguro para ser usado en animales reproductores, preñados o lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El nitenpiram es relativamente seguro para los mamíferos, aun en dosis altas. La DL_{50} oral en ratas es, aproximadamente, 1,6 g/kg. Los gatos y los perros que recibieron 10 veces la dosis usual durante 14 días no mostraron efectos adversos. En circunstancias de sobredosis masiva, contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener pautas adicionales.

Interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones medicamentosas específicas. Se ha informado que esta droga es segura aunque se une de manera concomitante con otros muchos medicamentos y otros productos para pulgas.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones específicas a tener en cuenta.

Posologias

CANINOS:

Como un adulticida para pulgas:

a) Perros de 0,9-11,4 kg: dar 1 tableta de 11,4 mg oral. Se puede administrar a intervalos diarios. Perros de 11,4-56,8 kg: dar 1 tableta de 57 mg, por vía oral. Puede ser administrada 1 vez por día, con alimento o sin él (Instrucciones en el prospecto del producto; *Capstar®*- Novartis).

FELINOS:

Como un adulticida para pulgas:

 a) Gatos que pesan 0,9-11,4 kg: dar 1 tableta de 11,4 mg oral.
 Puede ser administrada 1 vez por día, con o sin alimento (Instrucciones en el prospecto del producto; Capstar® -Novartis).

REPTILES:

 a) Para los gusanos de las moscas: moler 1 tableta de 11,4 mg y administrar el polvo por vía oral, como enema o sobre la herida, 1 vez (Klaphake, 2005a).

Controles

■ Eficacia.

Información al cliente

- Todos los animales que conviven en una casa deben ser tratados.
- Debido a que el nitenpiram no mata pulgas inmaduras ni huevos, suele ser utilizado junto con otros productos que si los controlan.
- Mantener a las tabletas fuera del alcance de los niños.

Química/Sinónimos

El nitenpiram, un insecticida neonicotinoide, se presenta como un polvo cristalino amarillo pálido y es muy soluble en agua (840 mg/ml).

También puede ser conocido como: TI-304, (E)-Nitenpiram, Bestguard® y Capstar®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas comercializadas deben guardarse a temperatura ambiente (15-30 °C). Se ha documentado una fecha de vencimiento de 3 años si se almacenan por debajo de los 25 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Niteniram (tabletas orales): 11,4 mg y 57 mg en cajas que contienen "blísteres" con 6 pastillas; *Capstar*® (Novartis); (producto de venta libre); aprobado su uso en perros y gatos.

También está disponible en combinación con lufenuron (Program® Flavor Tabs y Capstar® Flea Management System for dogs y Program® Flavor Tabs [productos de venta libre] y Capstar® Flea Management System for Cats [producto de venta libre]) y en combinación con milbemecina y lufenuron (Sentinel® Flavor Tabs Capstar® Flea Management System for Dogs; Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

NITROFURANTOÍNA

Macrodantin®, Macrobid®

ANTIMICROBIANO URINARIO

Consideraciones al recetar

- ▶ Antibacteriano usado para infecciones susceptibles en el tracto urinario inferior.
- Contraindicaciones: deterioro de la función renal; hipersensibilidad a la droga.
- Efectos adversos: alteraciones gastrointestinales y hepatopatía son los de mayor interés; puede causar infertilidad en los machos o neuropatía periférica.
- ▶ Puede ser teratogénico y tóxico para los neonatos.

Usos/Indicaciones

Considerada como un antiséptico urinario, la nitrofurantoína se usa principalmente en los animales pequeños, pero también en ocasiones en caballos, para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario inferior causadas por bacterias susceptibles. No es efectiva para el tratamiento de los abscesos renales corticales o perinéfricos, ni tampoco para las infecciones sistémicas.

Farmacología/Acciones

Por lo general, la nitrofurantoína es un antimicrobiano bacteriostático, pero puede ser bactericida, dependiendo de la concentración de la droga y la susceptibilidad del microorganismo. El mecanismo exacto de acción de la nitrofurantoína no ha sido dilucidado del todo, pero la droga parece inhibir varios sistemas enzimaticos bacterianos, incluyendo la acetil coenzima A. La nitrofurantoína tiene mayor actividad antibacteriana en medios ácidos.

Es efectiva contra varias bacterias gramnegativas y algunas grampositivas, incluyendo muchas cepas de E. coli, Klebsiella Enterobacter, Enterococcus, Staphylococcus aureus y epidermidis. Citrobacter, Salmonella, Shigella y Corynebacterium. Tiene poca o ninguna actividad contra la mayoría de las cepas de Proteus, Serrata y Acinetobacter y no tiene actividad contra Pseudomonas spp.

Farmacocinética

La nitrofurantoína se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, y la presencia de alimento puede favorecer su absorción. Las formas macrocristalinas de la droga pueden ser absorbidas más lentamente, provocando menos malestar gastrointestinal. Debido a su absorción más lenta, los niveles de la droga en orina pueden mantenerse por tiempo prolongado.

Los niveles terapéuticos en la circulación sistémica no se mantienen debido a la rápida eliminación de la nitrofurantoína después de la absorción. Aproximadamente el 20-60% de la droga a las proteínas. Los niveles máximos en orina se presentan 30 minutos después de la administración. La droga atraviesa la placenta y se encuentra sólo en mínimas cantidades en la leche.

Aproximadamente el 40-50% de la droga se elimina por la orina sin sufrir cambios a través de la filtración glomerular y la secreción tubular. Parte de la droga es metabolizada, principalmente por el hígado. La vida media de eliminación en las personas con función renal normal es 20 minutos, en promedio.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La nitrofurantoína está contraindicada en pacientes con deterioro de la función renal, ya que resulta mucho menos eficaz y el desarrollo de toxicidad es mucho más probable. También está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga.

Efectos adversos

En los perros y los gatos, las alteraciones gastrointestinales (principalmente vómitos) y la hepatotoxicidad son efectos que pueden ocurrir con el uso de esta droga. Rara vez se han observado en caninos efectos reversibles de tipo miasténico. En las personas se han descrito neuropatías, hepatitis crónica activa, anemia hemolitica y neumonitis, pero se cree que estos efectos se presentan en muy pocas ocasiones en los perros.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la droga está contraindicada en pacientes con embarazo a término y en los neonatos, ya que puede ocurrir anemia hemolítica secundaria a los sistemas enzimáticos inmaduros. El uso seguro de la droga durante los estadios iniciales del embarazo no ha sido determinado. La nitrofurantoína ha sido implicada como causa de infertilidad en los caninos machos. Usar sólo cuando los beneficios del tratamiento superan a los posibles riesgos.

La nitrofurantoína es excretada en la leche materna en muy bajas concentraciones. La seguridad de su uso en hembras en lactancia o crías lactantes no ha sido establecida.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se ha encontrado información específica. Debido a que la droga es rápidamente absorbida y excretada, los pacientes con función renal normal requerirán poco tratamiento cuando se produce una leve sobredosis. Si la ingestión fue relativamente reciente, la sobredosis masiva debe ser manejada por medio del vaciamiento intestinal usando protocolos estándares; los pacientes deben ser controlados por la posibilidad de presentación de efectos adversos (véase lo antes expuesto).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo nitrofurantoína, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- FLUOROQUINOLONAS (por ej., enrofloxacina, ciprofloxacina). La nitrofurantoína puede antagonizar la actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas y es mejor evitar el uso conjunto de estas drogas.
- ALIMENTO o DROGAS ANTICOLINÉRGICAS. Pueden aumentar la biodisponibilidad oral de la nitrofurantoína.
- ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN TRISILICATO DE MAGNESIO. Pueden inhibir la absorción de la nitrofurantoína administrada por vía oral.
- PROBENECIDA. Puede inhibir la excreción renal de la nitrofurantoína, lo que podría aumentar su toxicidad y reducir su efectividad en las infecciones del tracto urinario.

Consideraciones de laboratorio

- La nitrofurantoína puede causar resultados falsos positivos en la determinación de la glucosa en orina si se utiliza el método de las soluciones de sulfato cúprico (reactivo de Benedict, *Clinitest®*). Las pruebas que usan el método de la glucosa oxidasa (*TesTape®*, *Clinistix®*) no son afectadas por la nitrofurantoína.
- La nitrofurantoína puede causar disminución de la glucemia y aumentar los valores séricos de creatinina, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones bacterianas susceptibles en el tracto urinario:

- a) 4 mg/kg oral cada 6 horas (Osborne y Lulich, 1987).
- b) Para la infección recurrente del tracto urinario inferior: dosis convencional: 4 mg/kg oral cada 8 horas; dosis profiláctica: 3-4 mg/kg oral cada 24 horas (debe ser dada a la noche, después de la micción e inmediatamente antes del momento de dormir) (Polzin y Osborne, 1985).
- c) 4 mg/kg oral cada 6-8 horas (Brovida, 2003).
- d) 5 mg/kg oral cada 8 horas (Dowling, 2007).
- e) 4,4 mg/kg oral 3 veces por día (Senior, 2005).

FELINOS:

Para infecciones bacterianas susceptibles en el tracto urinario:

- a) 4 mg/kg oral cada 6 horas (Osborne y Lulich, 1987).
- b) Para la infección recurrente del tracto urinario inferior: dosis convencional: 4 mg/kg oral cada 8 horas; dosis profiláctica: 3-4 mg/kg oral cada 24 horas (se debe dar durante la noche, después de la micción e inmediatamente antes del momento de dormir) (Polzin y Osborne, 1985).
- c) 4 mg/kg oral cada 6-8 horas (Brovida, 2003).

EQUINOS:

Para las infecciones susceptibles en el tracto urinario:

- a) 2,5-4,5 mg/kg oral 3 veces por día (Robinson, 1987).
- b) 10 mg/kg oral por día (Huber, 1988a).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.
- Pruebas periódicas de función hepática; deben ser consideradas con el tratamiento prolongado.

Química/Sinónimos

La nitrofurantoína, un antibacteriano nitrofurano sintético, se presenta como un polvo cristalino amarillo limón de sabor amargo, con un pK_a de 7,2. Es muy poco soluble en agua y alcohol.

La nitrofurantoína también puede ser conocida como: furadoninum o nitrofurantoinum, Furadantin®, Macrobid® y Macrodantin®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las preparaciones con nitrofurantoína deben ser almacenadas en envases herméticos, a temperatura ambiente, y protegidas de la acción de la luz. La suspensión oral no debe ser congelada. La nitrofurantoína se descompondrá si toma contacto con otros metales que no sean aluminio o acero inoxidable.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nitrofurantoína (cápsulas con macrocristales): 25 mg, 50 mg, 100 mg (como macroscristales) y 100 mg (como macrocristales/monohidrato); *Macrodantin*[®] y *Macrobid*[®] (Procter & Gamble Pharm); genérico; (Rx). Nitrofurantoína (suspensión oral): 5 mg/ml (25 mg/5ml) en 60 ml y 470 ml; *Furadantin*[®] (First Horizon); (Rx).

NITROGLICERINA (USO TÓPICO)

NTG, Nitro-bid®, Minitran®

VENODILATADOR

Consideraciones al recetar

- Venodilatador tópico, oral e inyectable; por lo general, es usado en forma tópica en medicina veterinaria para la insuficiencia cardíaca congestiva o la hipertensión.
- ▶ Contraindicaciones: anemia o hipersensibilidad a los nitratos. Cuidado: hemorragia cerebral o trauma craneano, hipovolemia inducida por diuréticos u otros cuadros hipotensivos.
- Efectos adversos: erupciones cutáneas en el sitio de aplicación e hipotensión ortostática; los dolores de cabeza transitorios son comunes en las personas y puede ser un problema en algunos animales.
- ▶ Rotar los sitios de aplicación.
- Utilizar guantes cuando se aplica el producto; evitar el contacto con la piel humana.

Usos/Indicaciones

La nitroglicerina tópica en la medicina de los pequeños animales es usada principalmente como vasodilatador adyuvante en la insuficiencia cardíaca y el edema cardiogénico. Se emplea también como agente antianginoso, antihipertensivo (agudo) y, por vía tópica, para el tratamiento de la enfermedad de Raynud en las personas.

Farmacología/Acciones

La nitroglicerina relaja el músculo liso vascular principalmente sobre el lado venoso, pero también es posible un efecto sobre las arteriolas relacionado con la dosis. La precarga (presión diastólica final izquierda) se reduce por el encharcamiento periférico de la sangre y la consecuente disminución del retorno venoso hacia el corazón. Debido al efecto arteriolar, dependiendo de la dosis, la poscarga también puede reducirse. La demanda miocárdica de oxígeno y la carga de trabajo están disminuidas y la circulación coronaria puede ser mejorada.

Farmacocinética

El ungüento tópico con nitroglicerina se absorbe a través de la piel, el inicio de acción suele producirse en 1 hora, y la duración de la acción

es 2-12 horas. Por lo general, la administración en perros y gatos es cada 6-8 horas (3 o 4 veces por día). Los parches transdérmicos tienen una amplia variación de biodisponibilidad entre pacientes. La nitroglicerina tiene una vida media muy corta (1-4 minutos en las personas) y se metaboliza en el hígado. Al menos dos metabolitos tienen algo de actividad vasodilatadora y tienen una vida media más prolongada que la nitroglicerina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los nitratos están contraindicados en pacientes con grave anemia o con hipersensibilidad a ellos. Deben ser usados con cuidado (si es que hay que hacerlo) en pacientes con hemorragia cerebral o trauma craneano, hipovolemia inducida por diuréticos u otros cuadros hipotensivos.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son las erupciones cutáneas en los sitios de aplicación y la hipotensión ortostática. Si la hipotensión es un problema, reducir la dosis. El dolor de cabeza es un efecto colateral transitorio que se observa con frecuencia en las personas y puede ser un problema en algunos animales.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la nitroglicerina es clasificada dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a los riesgos.)

No se sabe si los nitratos son excretados en la leche materna; usar con cuidado en animales en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Si después de la administración tópica se produce una grave hipotensión, lavar el sitio de aplicación para prevenir una mayor absorción del ungüento. Se pueden administrar líquidos, si es necesario. La epinefrina está contraindicada, ya que es inefectiva y puede complicar el cuadro del animal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo nitroglicerina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTRAS DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS. El uso de la nitroglicerina con otros tratamientos antihipertensivos puede causar efectos hipotensivos aditivos.
- FENOTIACINAS. Pueden aumentar los efectos hipotensivos.
- SILDENAFIL (y otros inhibidores de la fosfodiestearasa). Aumenta considerablemente el riesgo de hipotensión.

Posologías

Nota: para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la nitroglicerina no suele ser usada como único agente.

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca:

a) 1,25 cm por cada 2,3 kg de peso, aplicado sobre áreas sin pelo (por ej., en la cara interna del pabellón auricular) cada

- 12 horas. La persona que aplica el producto debe usar guantes y evitar el contacto con el mismo (Kittleson, 2000).
- b) Si el nitroprusato no es usado, se aplica nitroglicerina al 2% a 0,6-2,5 cm cada 6-12 horas; aplicarla en las zonas sin pelo de la axila o la ingle (Macintire, 2006a).
- c) Usando los parches transdérmicos de 2,5-10 mg cada 24 horas: 12 horas con el parche puesto y 12 horas sin él (Fox, 2003a).
- d) 0,6-5 cm aplicados directamente sobre la lengua del paciente cada 8 horas, durante las primeras 48 horas. Todos los animales toleran la colocación del ungüento vía oral (Lichtenberger, 2006b).
- e) Para cualquier paciente con edema pulmonar cardiogénico que esté en busca de oxígeno: 0,6 cm para perros pequeños, hasta 2,5 cm para los perros de gran talla, colocados en la cara interna del pabellón auricular, la ingle o la axila, según sea necesario, cada 8 horas, durante las primeras 24 horas. Usar guantes para aplicarlo (DeFrancesco, 2006).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca:

- a) 0,3-0,6 cm aplicados sobre un área sin pelos (por ej., en la cara interna del pabellón auricular) cada 4-6 horas. La persona que aplica el producto debe usar guantes y evitar el contacto con el mismo (Kittleson, 2000).
- b) Para favorecer la resolución del edema pulmonar: 0,6-1,25 cm, en forma tópica, cada 6 horas; para reducir la tolerancia al nitrato, alternar 12 horas de tratamiento con nitroglicerina y 12 horas sin ella (Fox, 2007b).
- c) Usando un parche transdérmico de 2,5-5 mg cada 24 horas: 12 horas con parche y 12 horas sin él (Fox, 2003a).
- d) 0,6 cm aplicados directamente sobre la lengua del paciente, cada 8 horas, durante las primeras 48 horas. Todos los animales toleran la colocación del ungüento en la cavidad oral (Lichtenberger, 2006b).
- e) Para cualquier paciente con edema pulmonar cardiogénico que esté en busca de oxígeno: 0,6 cm colocados en la cara interna del pabellón auricular, la ingle o la axila, según sea necesario, cada 8 horas, durante las primeras 24 horas. Usar guantes para aplicarlo (DeFrancesco, 2006).

Para el tratamiento adyuvante de la hipertensión:

 a) 0,6 cm aplicados contra el pabellón auricular, cada 6-8 horas (Norsworthly, 2007).

HURONES:

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca:

- a) 0,3 cm colocados sobre el lado interno del pabellón auricular, cada 12 horas, durante las primeras 24 horas de tratamiento (Hoeffer, 2000).
- b) Para la cardiomiopatía dilatada: 0,3 cm aplicados sobre piel rasurada, 1-2 veces por día. Aplicar sobre el pabellón auricular o la piel del muslo. Puede causar hipotensión (Williams, 2000).

Controles

- Eficacia clínica.
- Erupción cutánea en los sitios de aplicación.
- Presión sanguínea, en particular si se ven signos hipotensivos.

Información al cliente

■ Medir las dosis en cm (o pulgadas, según corresponda) de ungüento; usar los papeles provistos con el producto para

- medir la dosis apropiada. Usar guantes (impermeables) cuando se aplica.
- No acariciar al animal donde se aplicó el ungüento.
- Rotar los sitios de aplicación. Los más recomendados son: ingle, lado interno del pabellón auricular y tórax. También frotar el ungüento contra la piel. Si se presenta erupción, no volver usar ese sitio hasta que esté limpio.
- Contactar con el veterinario si el estado general del animal se deteriora.
- No hay peligro de explosión o incendio con el uso de este producto.

Ouimica/Sinónimos

Famosa como explosivo, la nitroglicerina se presenta como un líquido, inflamable blanco-amarillo pálido, volátil y espeso, con gusto dulzón y ardiente. La droga no diluida es soluble en alcohol y poco soluble en agua. Debido a obvias razones de seguridad, la nitroglicerina se diluye con lactosa, dextrosa, propilenglicol, alcohol, etc., cuando es usada con propósitos farmacológicos.

La nitroglicerina también puede ser conocida como: trinitrato de glicerina, glonoína, GTN, nitroglicerol, NTG, trinitrin o trinitroglicerina, *Minitran*®, *Nitro-bid*®, *Nitrek*® y *Nitro-Dur*®.

Almacenamiento/Estabilidad

El ungüento tópico debe guardarse a temperatura ambiente, la tapa firmemente colocada. Para obtener datos sobre almacenamiento/estabilidad y compatibilidad para otras formulaciones más allá del ungüento tópico, véanse las referencias especializadas o los prospectos de cada producto.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nota: hay muchas formulaciones para uso humano, incluyendo tabletas sublinguales, tabletas bucales, atomizador lingual, cápsulas y tabletas de liberación extendida para uso oral, y soluciones parenterales para infusión IV. Debido a que el uso de nitroglicerina en la medicina de los pequeños animales está prácticamente limitada al uso de ungüentos tópicos o parches transdérmicos, los otros tipos de formulaciones no están aquí expresados.

Nitroglicerina (ungüento tópico): al 2% con una base de vaselinalanolina en tubos con 30 g y 60 g y UD con 1 g; *Nitro-bid*® (Fougera); genérico; (Rx).

Nitroglicerina (sistemas transdérmicos o parches): 0,1 mg/hora, 0,2 mg/hora, 0,3 mg/hora, 0,4 mg/hora, 0,6 mg/hora y 0,8 mg/hora; Minitran® (3M); NitroDur® (Key); Nitrek® (Bertek); genérico; (Rx). Nota: hay varios productos conteniendo diferentes cantidades de nitroglicerina y áreas de superficie del parche, pero la velocidad de liberación de la droga es idéntica en relación a mg/hora.

NITROPRUSIATO SÓDICO

Nitropress®

VASODILATADOR

Consideraciones al recetar

- Relajante del músculo liso vascular usado para la hipertensión aguda/grave, la insuficiencia cardíaca aguda por regurgitación mitral y, en combinación con dopamina, para la insuficiencia cardíaca congestiva refractaria.
- Contraindicaciones: hipertensión compensatoria, inadecuada circulación cerebral o durante una cirugía de emergencia en pacientes que están cercanos a la muerte. Cuidado: pacientes gerontes, insuficiencia hepática, grave deterioro de la función renal, hiponatremia o hipotiroidismo.
- ▶ Efectos adversos: efectos hipotensores; puede producir náuseas, arcadas, inquietud, aprensión, calambres musculares, mareo.
- Puede ser irritante en el sitio de infusión; evitar la extrayasación.
- El uso continuo puede conducir a una posible toxicidad con tiocianato y cianuro.
- Usar sólo en una sala de terapia intensiva; es esencial controlar al paciente.

Usos/Indicaciones

En medicina humana, el nitroprusiato está indicado para el manejo de las crisis hipertensivas, la insuficiencia cardíaca aguda secundaria a regurgitación mitral y en la insuficiencia cardíaca congestiva refractaria grave (a menudo, en combinación con dopamina). Su uso en medicina veterinaria se reserva, en general, para los pacientes en estado crítico bajo circunstancias en las que se puede mantener un constante control de la presión sanguínea.

Farmacología/Acciones

El nitroprusiato es un agente hipotensor para uso IV de acción inmediata que causa una vasodilatación periférica directa (arterial y venosa) de manera independiente a la inervación autónoma. Produce un descenso de la presión sanguínea, un aumento de la frecuencia cardíaca, una leve disminución del volumen minuto cardíaco, y una significativa reducción de la resistencia total periférica. A diferencia de los nitratos orgánicos, no se desarrolla tolerancia para el nitroprusiato.

Farmacocinética

Después de comenzar con la infusión IV de nitroprusiato, se comienza a observar casi de inmediato una reducción de la presión sanguínea, junto a otros efectos farmacológicos. La presión sanguínea retornará a los niveles previos al tratamiento dentro de un lapso de 1-10 minutos posteriores al cese de la infusión.

El nitroprusiato se metaboliza por vía no enzimática en la sangre y los tejidos a cianógeno (radical cianuro). El cianógeno es convertido en el hígado a tiocianato, y se elimina por la orina, las heces y el aire exhalado. La vida media del cianógeno es 2,7-7 días, si la función renal es normal, pero se prolongará en los pacientes con deterioro de la función renal o hiponatremia.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El nitroprusiato está contraindicado en los pacientes con hipertensión compensatoria (por ej., en casos de derivaciones AV y estrecha-

miento aórtico; reflejo de Cushing), inadecuada circulación cerebral, o durante una cirugía de emergencia en un paciente cercano a la muerte.

El nitroprusiato debe ser usado con cuidado en aquellos pacientes con insuficiencia hepática, grave deterioro de la función renal, hiponatremia e hipotiroidismo. Cuando se utiliza nitroprusiato para lograr una hipotensión controlada durante una cirugía, los pacientes pueden tener menos tolerancia a la hipovolemia, la anemia o la pérdida de sangre. Los gerontes pueden ser más sensibles a los efectos hipotensivos del nitroprusiato.

Efectos adversos

La mayoría de las reacciones adversas están asociadas con sus efectos hipotensores, en particular si la presión sanguínea disminuye demasiado rápido. Signos clínicos tales como náuseas, arcadas, inquietud, aprensión, calambres musculares y mareo han sido informados en las personas. Estos efectos desaparecen cuando la velocidad de infusión es reducida o detenida. El nitroprusiato puede ser irritante en el sitio de infusión; evitar la extravasación.

El uso continuo puede conducir a una posible intoxicación con tiocianato y cianuro (véase la sección Sobredosificación).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), este fármaco se clasifica dentro del grupo C (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos, y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a los riesgos.)

Se desconoce si el nitroprusiato y sus metabolitos son excretados en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda se manifiesta por una profunda hipotensión. Tratar el cuadro interrumpiendo la infusión o reduciendo su velocidad y administrando líquidos por vía IV. Mantener un control constante de la presión sanguínea.

La dosis excesiva, el tratamiento prolongado, una depleción del aporte hepático de tiosulfato (sulfuro), o una grave insuficiencia hepática o renal pueden conducir a una profunda hipotensión o a una intoxicación con tiocianato o cianógeno. El estado ácido/base debe ser controlado para evaluar el tratamiento y detectar acidosis metabólica (signo temprano de intoxicación con cianógeno). La tolerancia al tratamiento es también un signo temprano de intoxicación con nitroprusiato. La hidroxicobalamina (vitamina B_{12a}) puede prevenir la intoxicación con cianógeno. La intoxicación con tiocianato puede ser exhibida como delirio en los perros. Puede ser necesario controlar los niveles séricos de tiocianato en los pacientes bajo tratamiento prolongado, en especial en aquellos con disfunción renal concurrente. Los niveles séricos >100 µg/ml son considerados tóxicos. Se sugiere ver otras referencias o contactarse con un centro de control de intoxicación animal para obtener más información, si se sospecha una intoxicación con cianógeno o tiocianato.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo nitroprusiato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS GENERALES. Los efectos hipotensivos del nitroprusiato pueden ser favorecidos por la administración concomitante de anestésicos generales (halotano, enflurano) u otros depresores circulatorios.
- DOBUTAMINA. Cuando se usan ambas drogas en forma concurrente pueden producirse efectos sinergísticos (aumento del volumen minuto cardíaco y reducción de la presión diastólica final derecha).
- OTROS AGENTES HIPOTENSORES. Los pacientes que están recibiendo otros agentes hipotensores (por ej., beta-bloqueantes, inhibidores de la ECA, etc.) pueden ser más sensibles a los efectos hipotensores del nitroprusiato.

Posologías

Instrucciones para la preparación de la infusión: agregar 2-3 ml de dextrosa al 5% en agua a un frasco de 50 mg de nitroprusiato para disolver el polvo. Añadir la solución así formada a una bolsa con 1000 ml de dextrosa al 5% en agua y proteger la solución de la acción de la luz (usando una hoja de papel de aluminio u otro tipo de cobertor opaco). La solución resultante contiene 50 mg/ml de nitroprusiato. Pueden ser necesarias concentraciones más altas para tratar animales de gran tamaño. La tubuladura de administración no necesita ser protegida de la luz. La solución puede tener un tinte ligeramente amarronado, pero se debe descartar cuando adquieren una coloración azul, rojo oscuro o verde. La solución es estable durante 24 horas después de la reconstitución. No agregar otro medicamento a la tubuladura por la que está siendo administrado el nitroprusiato. Evitar la extravasación en el sitio de invección IV. Si se está usando una tubuladura con microgotero IV (para pequeños animales) (60 gotas ≈ 1 ml; 1 gota contiene aproximadamente 0,83 ug de nitroprusiato. Usar un dispositivo de control de precisión de flujo (bomba, controlador de flujo, etc.) para la administración.

CANINOS:

Para la crisis hipertensiva (presión arterial sistólica >200 mm Hg):

a) Dosis inicial a 1-2 µg/kg/minuto; aumentar la dosis cada 3-5 minutos hasta alcanzar la presión sanguínea deseada. Reducir la presión sanguínea un 25% en un período de 4 horas, para permitir la readaptación de los vasos sanguíneos cerebrales (Proulx y Dhupa, 2000).

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca (shock cardiogénico; edema pulmonar fulminante):

- a) El objetivo es disminuir o mantener la presión arterial media en un nivel en el que se puedan mantener las funciones de los órganos vitales (aproximadamente 70 mm Hg). La dosis es como en el anterior punto "a"; el uso concurrente de dobutamina (5-10 μg/kg/min) está indicado en la mayoría de los casos (Proulx y Dhupa, 2000).
- b) 0,5-10 µg/kg/minuto IV en una baja velocidad de fluido (≤2 ml/kg/hora) usando dextrosa al 5% en agua u otro líquido con bajo contenido en sodio. Por lo general, comenzar a 2 μg/kg/minuto y aumentar 1 μg/kg cada 20-30 minutos, hasta que haya una mejoría en el esfuerzo ventilatorio y la auscultación torácica. El paciente se mantiene con la dosis efectiva durante un lapso de 48 horas. Controlar la presión sanguínea; puede ocurrir una intoxicación con cianuro si la infusión se realiza durante más de 3 días. Una vez lograda la estabilización, el goteo se va disminuyendo gradualmente, al mismo tiempo que se inicia el tratamiento con enalapril (Macintire, 2006a).

c) Para el edema pulmonar catastrófico: iniciar una infusión IV a velocidad constante a 1 µg/kg/minuto y ajustar la dosis con cuidado hasta efecto, aumentando 1 µg/kg/minuto cada 15 minutos, mientras se mantiene la presión sanguínea estable, y hasta que la perfusión y la función pulmonar mejoren (por lo general, se requieren 2-5 µg/kg/minuto con un límite superior de 8-10 µg/kg/minuto). Mantener la dosis más efectiva durante 12-15 horas, hasta que la angustia respiratoria se resuelva, los pulmones estén "limpios" y el paciente se encuentre estable con presión sanguínea normal, membranas mucosas rosadas, tiempo de llenado capilar normal y frecuencia cardíaca normal. La mayoría de los animales en nuestra clínica requieren 12 horas de tratamiento. La presión sanguínea sistólica debe permanecer por encima de 90 mm Hg. Si se desarrolla hipotensión, la infusión IV debe ser detenida. La presión sanguínea retornará a los niveles previos al tratamiento en 1-10 minutos posterior a la suspensión de la infusión; luego, reiniciar el tratamiento en la dosis previa más baja. Administrar con dobutamina para tratar o prever la hipotensión cuando en la evaluación ecocardiográfica se presenta una grave insuficiencia miocárdica. Retirar primero la administración del nitroprusiato sódico en un lapso de 6 horas, y luego la dobutamina en 6 horas. Se agrega un inhibidor de la ECA durante el período de 6 horas en el que realiza el descenso gradual de la dosis de nitroprusiato (Lichtenberger, 2006b).

FELINOS:

Para la crisis hipertensiva (presión arterial sistólica >200 mm Hg):

a) Dosis inicial a 0,5 μg/kg/minuto; aumentar la dosis cada 3-5 minutos hasta alcanzar la presión sanguínea deseada. Reducir la presión sanguínea un 25% en un período de 4 horas, para permitir la readaptación de los vasos sanguíneos cerebrales (Proulx y Dhupa, 2000).

Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca (shock cardiogénico; edema pulmonar fulminante):

- a) El objetivo es disminuir o mantener la presión arterial media para dar soporte a las funciones vitales (aproximadamente 70 mm Hg); las dosis son las ya expresadas; a menudo se indica el uso concurrente de dobutamina (1-5 µg/kg/minuto) (Proulx y Dhupa, 2000).
- b) Dosis inicial a 0,5 µg/kg/minuto en infusión IV a velocidad constante, con incrementos de 0,5 µg/kg/minuto cada 5 minutos hasta alcanzar la presión sistólica deseada (90-100 mm Hg). Los gatos son más sensibles al daño oxidativo que puede ser inducido por el nitroprusiato y las dosis totales deben ser mantenidas en un mínimo. Usar la tubuladura de infusión con una bomba de infusión; la tubuladura y el catéter no deben ser lavados. Siempre debe haber un asistente dedicado a mantener bajo control constante la administración del producto. Cubrir la bolsa de solución y la tubuladura con material opaco y desecharla una vez transcurridas 24 horas (Proulx, 2003).
- c) Para el edema pulmonar catastrófico: como infusión IV a velocidad constante, iniciar a 1 µg/kg/minuto y ajustar la dosis cuidadosamente hasta efecto, aumentando de a 1 μg/kg/minuto cada 15 minutos, siempre que se mantenga la presión sanguínea estable y hasta que la perfusión y la función pulmonar mejoren (la mayoría de los gatos requieren 1-2 μg/kg/minuto con un límite superior en 2 μg/kg/minuto). Mantener la dosis más efectiva durante 12-15 horas, hasta que la angustia respiratoria se haya resuelto, los pulmones

estén "limpios" y el paciente se encuentre estable con presión sanguínea normal, membranas mucosas rosadas, tiempo de llenado capilar normal y frecuencia cardíaca normal. La mayoría de los animales en nuestra clínica requieren tratamiento durante 12 horas. La presión sistólica debe permanecer por encima de 90 mm Hg. Si se desarrolla hipotensión, la infusión IV debe ser detenida. La presión sanguínea retornará a los niveles pretratamiento en 1-10 minutos y la terapia puede reiniciarse con la dosis inferior previa. Administrar junto con dobutamina para tratar o prevenir la hipotensión, si se detecta una grave insuficiencia miocárdica en la ecocardiografía. Disminuir gradualmente la dosis del nitroprusiato en un lapso de 6 horas y luego hacer lo mismo con la dobutamina en otras 6 horas. Al mismo tiempo que se va disminuvendo la dosis del nitroprusiato, comenzar con la administración de un inhibidor de la ECA (Lichtenberger, 2006b).

Controles

- Presión sanguínea: debe ser constantemente controlada.
- Equilibrio ácido/base.
- Electrólitos (en especial, el sodio).

Información al cliente

Sólo debe ser usado por profesionales en un ambiente en el que se pueda realizar una precisa infusión IV a velocidad constante y un constante control de la presión sanguínea.

Química/Sinónimos

El nitroprusiato sódico, un relajante del músculo liso vascular, se presenta como un polvo o cristales, es inodoro y de color marrónrojizo. Es libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol. Una vez reconstituido en dextrosa al 5% en agua, la solución puede tener una coloración ligeramente anaranjada, pajiza o amarronada, y tiene un pH de 3,5-6.

También puede ser conocido como: (OC-6-22)-pentakis (ciano-C) nitrosilferrato disódico dihidrato, natrii nitroprusias, nitroferricianuro sódico dihidrato y *Nitropress*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El nitroprusiato sódico en polvo para inyección debe ser almacenado protegiéndolo de la luz y la humedad, y mantenido a temperatura ambiente (15-30 °C). Las soluciones con nitroprusiato expuestas a la luz causarán una reducción del ion férrico a ferroso con la resultante pérdida de potencia y un cambio de un color amarronado a uno azul. La degradación es favorecida cuando las soluciones de nitroprusiato en bolsas plásticas Viaflex® (Baxter) son expuestas a la luz fluorescente. Después de la reconstitución, proteger la bolsa de inmediato cubriéndola con una hoja de papel aluminio o cualquier otro material opaco. Desechar las soluciones que viran al azul, al rojo oscuro o al verde. Las soluciones protegidas de la luz permanecerán estables durante 24 horas posterior a la reconstitución. La tubuladura para infusión IV no debe ser protegida de la luz mientras va corriendo la solución. No se recomienda el uso de otras soluciones que no sean dextrosa al 5% en agua, ni agregar otros medicamentos a la solución de infusión.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nitroprusiato sódido (polvo para inyección): 50 mg/frasco en frascos Fliptop de 2 ml y frascos de 5 ml; *Nitropress*® (Abbott); genérico; (Elkins-Sinn); (Rx).

NIZATIDINA

Axid®

ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES H₂; PROCINÉTICO

Consideraciones al recetar

- Antagonista de los receptores H₂ similar a la ranitidina; usada principalmente por su actividad procinética; puede ser útil para la prevención de la necrosis hemorrágica en los gatos con pancreatitis.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga. Cuidado: pacientes gerontes o con insuficiencia hepática o renal.
- ▶ Efectos adversos: muy poco frecuentes.

Usos/Indicaciones

Si bien la nizatidina actúa en forma similar a la cimetidina y la ranitidina como un bloqueante $\rm H_2$ para reducir la secreción de ácido gástrico, en medicina de pequeños animales se usa, principalmente, por sus efectos procinéticos. Puede ser útil para el tratamiento del vaciamiento gástrico demorado, la seudoobstrucción intestinal y la constipación.

Los bloqueantes H₂ pueden ser útiles en la prevención de la necrosis hemorrágica en la pancreatitis felina.

Farmacología/Acciones

En los receptores H₂ de las células parietales, la nizatidina inhibe de manera competitiva la histamina, reduciendo así la producción de ácido gástrico, tanto en condiciones basales como cuando es estimulado por alimento, aminoácidos, pentagastrina, histamina o insulina.

Si bien la nizatidina puede demorar el vaciado gástrico, lo más probable es que estimule la motilidad gastrointestinal por inhibición de la acetilcolinesterasa (aumentando así la acetilcolina en los receptores muscarínicos). También puede tener efectos agonistas directos sobre los receptores muscarínicos M₃. La baja presión en el esfínter esofágico inferior puede ser aumentada por la nizatidina. Al disminuir la cantidad de jugo gástrico producido, esta droga reduce la cantidad de pepsina secretada.

Farmacocinética

En el perro, la absorción oral es rápida y casi completa con mínimo efecto de primer paso. La presencia de alimento puede favorecer la absorción de la nizatidina, pero no tiene importancia clínica. La droga se une a las proteínas plasmáticas sólo en grado marginal. Se desconoce si ingresa al SNC. La droga es metabolizada en el hígado a varios metabolitos, incluyendo al menos uno que tiene algo de actividad. En los animales con función renal normal, más de la mitad de la droga es excretada por orina sin cambios.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La nizatidina está contraindicada en los pacientes que son hipersensibles a la droga. Debe ser usada con cuidado y, posiblemente reduciendo la dosis, en los pacientes con disfunción renal. La nizatidina ha aumentado los niveles séricos de la ALT en las personas que recibieron altas dosis por vía IV durante más de 5 días. El fabricante recomienda controlar el nivel sérico de ALT en caso de uso de dosis altas o tratamiento prolongado.

Efectos adversos

La nizatidina parece ser bien tolerada. Muy pocas veces se ha informado el desarrollo de anemia en personas que están tomando esta droga. Se han observado efectos neurológicos centrales (dolor de cabeza, mareo), pero la incidencia es similar a la del grupo placebo. Erupciones y prurito son efectos que han sido documentados en unas pocas personas que estaban tomando la droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

Dosis de hasta 275 mg/kg por día en conejas preñadas no revelaron ningún efecto teratogénico ni fetotóxico. No se ha establecido con firmeza su uso seguro durante la gestación, por lo que sólo debe ser usada cuando es claramente necesaria. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

La nizatidina se excreta en la leche materna en una concentración del 0,1% de la dosis oral en proporción a la concentración plasmática, y es poco probable que cause efectos importantes en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Dosis orales de hasta 800 mg/kg no fueron letales en los perros. Los efectos adversos podrían incluir efectos colinérgicos (lagrimeo, salivación, emesis, miosis y diarrea); se sugiere efectuar un tratamiento de sostén y mantenimiento.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo nizatidina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES ANTICOLINÉRGICOS (atropina, porpantelina, etc.) Pueden anular la acción procinética de la nizatidina.
- ASPIRINA. La nizatidina puede aumentar los niveles de salicilato en los pacientes que están recibiendo altas dosis de aspirina (o de otros salicilatos).

Consideraciones de laboratorio

■ Pueden presentarse resultados falsos positivos para urobilinógeno en los pacientes que están recibiendo nizatidina.

Posologías

CANINOS:

Como agente procinético:

a) 2,5-5 mg/kg oral 1 vez por día (Hall y Washabau, 2000).

FELINOS:

Como agente procinético colónico:

- a) 2,5-5 mg/kg oral 1 vez por día (Washabau y Holt, 2000).
- b) En combinación con cisaprida: nizatidina a 2,5-5 mg/kg oral cada 12 horas (Scherk, 2003b).

Controles

■ Eficacia clínica (dependiendo de la razón por la que se usa); se evalúa por la disminución de los síntomas, el examen endoscópico, sangre en materia fecal, etc.

Información al cliente

■ Para maximizar el beneficio de este medicamento, se lo debe administrar siguiendo las instrucciones del veterinario; los signos clínicos pueden reaparecer si se olvida dar una dosis.

Química/Sinónimos

La nizatidina se presenta como un polvo cristalino blanco a beige. Tiene sabor amargo y un olor ligeramente a sulfuro. Es poco soluble en agua.

La nizatidina puede también ser conocida como: LY-139037, nizatidinum v Axid®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas orales y las cápsulas deben ser almacenadas en envases herméticos y resistentes a la acción de la luz, a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO. Ninguno

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 5. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA

Nizatidina (tabletas): 75 mg; Axid® AR (Weyth Consumer); (producto de venta libre).

Nizatidina (cápsulas): 150 mg y 300 mg; Axid® Pulvules (Lilly); genérico; (Rx).

Nizatidina (solución oral): 15 mg/ml; en 480 ml; Axid® (Braintree);

NOVOBIOCINA SÓDICA

Albaplex®

Consideraciones al recetar

- Antibiótico efectivo principalmente contra algunos cocos grampositivos.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga. Extrema cautela: disfunción hepática o hematopo-
- Efectos adversos: el uso sistémico: puede provocar fiebre, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), erupciones y discrasias sanguíneas.

Usos/Indicaciones

La novobiocina está aprobada para su uso en las vacas lecheras secas como único agente o en combinación con penicilina G como pomos para mastitis. También se comercializa en combinación con tetraciclina y prednisolona para uso oral en perros.

Farmacología/Acciones

Se cree que la novobiocina actúa en varias formas como un bactericida. Inhibe la ADN girasa bacteriana, interfiriendo con las síntesis de proteínas y ácido nucleico, y también con la síntesis de la pared celular bacteriana. La actividad de la droga es favorecida en medios alcalinos.

El espectro de actividad de la novobiocina incluye algunos cocos grampositivos (estafilocos, Streptococcus pneumoniae y algunos estreptococos del grupo A). La actividad es variable contra otros estreptococos y es débil contra los enterococos. La mayoría de los microorganismos gramnegativos son resistentes a la droga pero algunos Haemophilus spp, Neissria spp y Proteus spp pueden ser susceptibles.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la novobiocina se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal. El nivel máximo ocurre a las 1-4 horas. La presencia de alimento puede disminuir la concentración máxima de la droga.

La novobiocina se distribuye escasamente hacia los líquidos corporales, alcanzando concentraciones en líquido sinovial, pleural y ascítico inferiores a las encontradas en plasma. Sólo mínimas cantidades de la droga atraviesan la barrera hematoencefálica, aun cuando las meninges estén inflamadas. Las concentraciones de novobiocina más elevadas se encuentran en el intestino delgado y el hígado. La droga tiene una afinidad por las proteínas plasmáticas del 90% y se distribuye en la leche.

La novobiocina es eliminada principalmente por bilis y heces. Aproximadamente el 3% de la droga se excreta en la orina; los niveles urinarios suelen ser inferiores a los encontrados en el suero.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La novobiocina está contraindicada en los pacientes hipersensibles a la droga. Además, debe ser usada con mucho cuidado en los pacientes con disfunción hepática o hematopoyética preexistente.

Efectos adversos

Los efectos adversos informados con el uso sistémico de esta droga incluyen: fiebre, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), erupción cutánea y discrasias sanguíneas. En las personas, la presentación de reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad y discrasias sanguíneas han limitado en un grado significativo el uso de esta droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad para su uso durante la preñez no ha sido establecida; emplearla sólo cuando esté claramente indicado.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible acerca de la sobredosis con esta droga. Se sugiere que las grandes sobredosis orales sean manejadas mediante los protocolos estándares de vaciamiento intestinal; controlar y tratar los efectos adversos sintomáticamente, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo novobiocina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS. La novobiocina actúa en forma similar a la probenecida, bloqueando el transporte tubular de las drogas. Aunque la importancia clínica de este efecto no está clara, la velocidad de eliminación de las drogas excretadas por esta vía (por ej., penicilinas, cefalosporinas) podría estar disminuida y la vida media prolongada.

Consideraciones de laboratorio

- La novobiocina puede ser metabolizada a un producto amarillento, el que puede interferir con la determinación de la bilirrubina sérica.
- La novobiocina puede interferir con la determinación de las pruebas de captación de la bromosulfoftaleína alterando la captación de ésta o la excreción biliar.

Posologías

CANINOS:

a) Para las infecciones susceptibles, usando el producto combinado (con tetraciclina y prednisolona): 22 mg/kg de cada antibiótico y 0,55 mg de prednisolona, oral cada 12 horas durante 48 horas (Instrucciones en el prospecto del producto; *Delta Albaplex*® - Upjohn).

BOVINOS:

- a) Para el tratamiento de la mastitis subclínica en la vaca seca: infundir el contenido de una jeringa en cada cuarto en el período de seca; no más allá de 30 días previo al parto. Agitar bien antes de usar (Instrucciones en el prospecto del producto; Albadry Plus® - Pharmacia & Upjohn).
- b) Para el tratamiento de la mastitis causada por cepas susceptibles de *Staphylococcus aureus* y *agalactiae* en vacas secas (Instrucciones en el prospecto del producto; *Biodry*® Pharmacia & Upjohn).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.
- Pruebas de función hepática y hemogramas completos a intervalos periódicos cuando se realiza la administración sistémica por tiempo prolongado.

Información al cliente

- Agitar bien los pomos para mastitis antes de usar.
- No exceder las dosificaciones recomendadas o la duración de tratamiento.

Ouimica/Sinónimos

La novobiocina sódica, un antibiótico obtenido de *Streptomyces niveus* o *spheroides*, se presenta como un polvo cristalino blanco a amarillo claro, muy soluble en agua.

También puede ser conocida como: ácido cristalínico, PA-93, estreptonivicina, U-6591, novobiocinum natricum, *Albadry Plus®*, *Albamycin®*, *Biodry®* y *Delta Albaplex®*.

Almacenamiento/Estabilidad

La novobiocina debe ser almacenada a temperatura ambiente en envases herméticos, a menos que se den instrucciones diferentes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Novobiocina (en suspensión): 400 mg en jeringas con 10 ml; *Biodry*® (Pfizer); (producto de venta libre). No usar en los 30 días previos al parto. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 30 días.

Novobiocina combinada:

Novobiocina (como sal sódica): 400 mg y penicilina G procaína (200.000 UI) por cada 10 ml; *Plastet® Syringe*; *Albadry Plus®* (Pfizer); (productos de venta libre). Aprobado para uso sólo en vacas secas. No usar en los 30 días previos al parto. No se debe usar la leche durante 72 horas después del parto. El tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 30 días.

Novobiocina sódica (60 mg), clorhidrato de tetraciclina (60 mg) y prednisolona (1,5 mg) en tabletas; también con 180 mg, 180 mg y 4,5 mg, respectivamente; *Delta Albaplex*® y *Delta Albaplex*® 3X (Pfizer); (Rx). Aprobado para uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

OCTREOTIDA, ACETATO DE

Sandostatin®

ANÁLOGO DE LA SOMATOSTATINA

Consideraciones al recetar

- Análogo de la somatostatina inyectable de larga acción que puede ser útil para el tratamiento adyuvante de los insulinomas y los gastrinomas.
- ▶ Poca experiencia pero parece ser segura.
- ▶ Se requieren múltiples inyecciones SC diarias.
- No hay información sobre el uso en veterinaria de la formulación IM de depósito.
- Es costosa (en especial en perros de talla grande).
- ▶ Puede afectar la absorción de grasa en el tracto gastrointestinal.

Usos/Indicaciones

La octreotida puede ser útil como tratamiento adyuvante de la hiperinsulinemia en pacientes con insulinoma (en especial, en perros y hurones). La respuesta es variable y presumiblemente depende de la existencia de receptores para la somatostatina en las células tumorales. También puede ser útil para el diagnóstico y el tratamiento sintomático de los gastrinomas en perros o gatos. Puede ser empleada en el tratamiento de la pancreatitis aguda, pero se necesita más investigación antes de poder recomendarla para este uso en los pacientes veterinarios.

Farmacología/Acciones

La octreotida es un análogo sintético de la somatostatina de larga acción. Inhibe la secreción de insulina (tanto en las células β normales como neoplásicas), glucagón, secretina, gastrina y motilina. En las personas, la octreotida puede unirse a cualquiera de los cinco subtipos de receptores para somatostatina que se encuentran en las células β neoplásicas, pero los perros sólo tienen un subtipo. Esto, o la inhibición de la octreotida por parte del glucagón y la hormona del crecimiento, puede explicar la respuesta variable que tienen los perros al tratamiento.

Farmacocinética

La droga se absorbe y distribuye con rapidez desde el sitio de inyección después de la administración SC. La vida media en humanos promedia las 2 horas, con una duración de efecto de hasta 12 horas. Los perros o los hurones tratados requieren, por lo general, 2-3 inyecciones por día para mantener la glucemia. Alrededor del 32% de una dosis se excreta sin cambios en la orina; los pacientes con grave disfunción renal pueden necesitar un ajuste de la dosis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La octreotida está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debe ser usada con cuidado en aquellos pacientes con alteraciones en las vías biliares.

Efectos adversos

Hay muy poca experiencia en los animales domésticos, aunque hasta aquí parece ser bien tolerada. Los efectos gastrointestinales (incluyendo aquellos sobre el tracto biliar) son los observados con mayor frecuencia en las personas, en particular en los pacientes acromegálicos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes).

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los efectos adversos importantes son poco probables. las personas que recibieron hasta 120 mg IV en 8 horas no mostraron efectos indeseables.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo octreotida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BETA-BLOQUEANTES. La octreotida puede causar bradicardia aditiva.
- BROMOCRIPTINA. La octreotida puede aumentar la biodisponibilidad oral.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO. La octreotida puede causar bradicardia aditiva.
- CICLOSPORINA. La octreotida pueden reducir los niveles de ciclosporina.
- DIURÉTICOS (y otros agentes que afecten el equilibrio hidroelectrolítico). La octreotida puede favorecer el desarrollo de desequilibrios hidroelectrolíticos.
- ALIMENTO. La octreotida puede reducir la absorción de grasas.
- INSULINA, HIPOGLUCEMIANTES ORALES. La octreotida puede inhibir a la insulina.
- QUINIDINA. La octreotida puede reducir la depuración de la quinidina.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento médico del insulinoma (en particular en aquellos pacientes refractarios a otros medicamentos -o que no pueden tolerarlos- o al manejo quirúrgico):

- a) 10-40 μg totales por perro SC, 2-3 veces por día. Se usa en combinación con manejo dietético, glucocorticoides y diazóxido (Nelson, 2000).
- Se necesitan más estudios para determinar la eficacia y la seguridad de la octreotida; ha sido administrada a 2-4 μg/kg SC cada 8-12 horas (Hess, 2005).

Para el tratamiento adyuvante del gastrinoma:

- a) 2-20 μg/kg SC 3 veces por día; con omeprazol (Simpson, 2005).
- b) 2-8 µg/kg SC cada 8-12 horas.

Para el tratamiento adyuvante del quilotórax:

 a) 10-20 μg/kg SC 3 veces por día, durante 2-3 semanas; se debe desalentar la realización de un tratamiento prolongado debido a que las personas tratadas por más de 4 semanas están en riesgo de padecer cálculos biliares (Fossum, 2006).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante del quilotórax:

 a) 10-20 μg/kg SC 3 veces por día, durante 2-3 semanas; se debe desalentar la realización de tratamientos prolongados porque en las personas tratadas durante más de 4 semanas aumenta el riesgo de padecer cálculos biliares (Fossum, 2006).

HURONES:

Para el tratamiento médico del insulinoma (en particular en pacientes refractarios a otros medicamentos -o que no pueden tolerarlos- o al manejo quirúrgico):

a) 1-2 μg/kg SC 2-3 veces por día (Meleo y Caplan, 2000)

Controles

- Glucemia (para el tratamiento del insulinoma).
- Eficacia clínica.

Información al cliente

- Hay muy poca experiencia con este medicamento en perros y hurones, y el tratamiento debe ser considerado de naturaleza experimental.
- Las inyecciones deben ser dadas 2-3 veces por día, siguiendo las instrucciones del veterinario.
- El costo asociado con este medicamento puede ser considerable.

Ouimica/Sinónimos

El acetato de octreotida es un polipéptido sintético emparentado con la somatostatina. Se comercializa en una formulación inyectable para usar por vía IV o SC y en una suspensión de liberación extendida para administración IM.

También puede ser conocido como: SMS-201-995, Longastatina®, Samilstin®, Sandostatin®, Sandostatina® o Sandostatine®.

Almacenamiento/Estabilidad

Cuando es almacenado a temperatura ambiente y protegido de la luz, el acetato de octreotida inyectable permanece estable durante 14 días. Para el almacenamiento a largo plazo, mantenerlo en la heladera. Si la solución inyectable ha estado en la heladera, hay que permitir que vuelva a temperatura ambiente en la jeringa antes de inyectarla. No usar técnicas de calentamiento artificial. Se recomienda que los frascos multidosis sean empleados dentro de los 14 días desde su primer uso.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Octreótida, acetato de (inyectable): 0,05 mg/ml, 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,5 mg/ml y 1 mg/ml en ampollas con 1 ml, frascos ampollas monodosis y frascos multidosis con 5 ml; Sandostatin® (Novartis); genérico (Sicor); (Rx).

Octreotida, acetato de (polvo para suspensión inyectable): 10 mg/5 ml, 20 mg/5 ml, 30 mg/5 ml, en kits con 2 ml de diluyente y aguja calibre 20 de 38 mm de largo; *Sandostatin*® LAR Depot (Novartis); (Rx).

OLSALACINA SÓDICA

Dipentum®

ANTIINFLAMATORIO (LOCAL PARA EL TRACTO GASTROINTESTINAL)

Consideraciones al recetar

- Usado para el tratamiento de la colitis crónica en perros que no responden o no pueden tolerar la sulfasalacina.
- ▶ Se ha informado el desarrollo de queratoconjuntivitis seca en algunos perros.
- ▶ Se convierte a dos moléculas de 5-ASA (mesalamina) en el colon.
- ▶ Poca experiencia en perros.
- ▶ Es costosa cuando se la compara con la sulfasalacina.

Usos/Indicaciones

La olsalacina se usa para el tratamiento de los perros con colitis crónica que no pueden tolerar los efectos adversos asociados con la sulfasalacina, o en los que la respuesta a esta droga es inefectiva.

Farmacología/Acciones

La olsalacina es desdoblada en el intestino a ácido 5-aminosalicilico (5-ASA, mesalamina) por parte de las bacterias intestinales. Si bien su mecanismo exacto es desconocido, se piensa que la mesalamina tiene eficacia para la colitis crónica secundaria a su actividad antiinflamatoria.

Farmacocinética

La olsalacina se absorbe escasamente; casi el 98% de la dosis alcanza al colon intacta y la porción que es absorbida se elimina con rapidez. La vida media sérica es 1 hora, aproximadamente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La olsalacina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a los salicilatos. Usar con cuidado en animales con enfermedad renal, ya que se ha manifestado toxicidad renal en las personas, aunque con muy poca frecuencia.

Efectos adversos

Si bien, en ocasiones, se ha desarrollado queratoconjuntivitis seca en los perros tratados con olsalacina, es probable que este efecto ocurra con menos frecuencia que con la sulfasalacina. En las personas, aproximadamente el 17% de los pacientes desarrollaron una diarrea más importante (que la que tenían antes del tratamiento) después de recibir olsalacina.

Seguridad en reproducción y lactancia

En un estudio en ratas con altas dosis, se han visto algunas anormalidades fetales. Se debe usar durante la gestación sólo cuando los beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embara-

zo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto, adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La olsalacina por vía oral dada a ratas en lactancia, a una dosis 5-20 veces la recomendada para personas, produjo un retardo del crecimiento en sus crías. Usar con precaución en pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación en los perros puede causar vómitos, diarrea y disminución de la actividad motora; efectuar un tratamiento sintomático y de sostén. Dosis de hasta 2 g/kg no fueron letales en caninos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo olsalacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ WARFARINA. La olsalacina puede aumentar el tiempo de protrombina en pacientes que están recibiendo warfarina.

Consideraciones de laboratorio

■ La olsalacina puede aumentar los valores de AST o AST.

Posologias

CANINOS:

- a) Para los perros que no pueden tolerar la sulfasalacina: 10-20 mg/kg oral 3 veces por día (Leib, 2000).
- b) Cuando la respuesta es mala al tratamiento inicial con sulfasalacina: 11 mg/kg oral 2 veces por día (Tams, 2000).
- c) 10-15 mg/kg oral cada 8-12 horas (Hall, 2004).
- d) En un primer momento a 5-10 mg/kg oral 3 veces por día; luego, reducir la dosis gradualmente (Allensbach, 2005).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Debe ser administrada con alimento, a intervalos regulares (si es posible).
- Si la diarrea empeora o los ojos del perro se secan, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

La olsalacina sódica se presenta como un polvo cristalino amarillo, soluble en agua y estable bajo condiciones fisiológicas ácidas y alcalinas. Básicamente está constituida por dos moléculas de mesalamina (5-ASA) conectadas en el sitio de unión azo.

También puede ser conocida como: azodisal sódico, dimesalamina, CI amarillo mordaz 5, CI Nº 14130, CJ-91B, olsalazinum natricum, azodisalicilato sódico, *Dipentum*® o *Rasal*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas deben ser almacenadas a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Olsalacina sódica (cápsulas): 250 mg Dipentum® (Celltech); (Rx).

OMEPRAZOL

Gastrogard®, Prilosec®

INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES

Consideraciones al recetar

- Inhibidor de la bomba de protones usado para las úlceras y las erosiones gastrointestinales.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida; puede necesitarse un ajuste de la dosis en caso de enfermedad hepática o renal.
- ▶ Efectos adversos: CABALLOS: poco probables; podría desarrollarse hipersensibilidad. PEQUEÑOS ANIMALES: parece ser bien tolerado; podría producir alteraciones gastrointestinales (anorexia, cólico, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea), anormalidades hematológicas, infecciones del tracto urinario, proteinuria y alteraciones del SNC.
- ▶ El tratamiento es relativamente costoso, pero en la actualidad se comercializan genéricos para uso en medicina humana y los costos han disminuido para los pequeños animales.

Usos/Indicaciones

El omeprazol podría ser útil para el tratamiento de la enfermedad ulcerativa gastroduodenal y para prevenir o tratar las erosiones gástricas causadas por drogas ulcerogénicas (por ej., aspirina). Una pasta oral está aprobada para su uso en el tratamiento y la prevención de las úlceras gástricas recurrentes en los caballos.

Farmacologia/Acciones

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de (protones) ácido gástrico benzimidazol sustituido. En un ambiente ácido, el omeprazol es activado a un derivado sulfenamida, que se une de manera irreversible en la superficie secretora de las células parietales a la enzima H⁺/K⁺ ATPasa. Esto inhibe el transporte de iones hidrógeno hacia el estómago. El omeprazol reduce la secreción ácida, tanto en condiciones basales como de estimulación. También inhibe el sistema hepático citocromo P-450 oxidasa de función mixta (véase Interacciones medicamentosas).

Farmacocinética

El omeprazol se absorbe con rapidez desde el intestino; el producto comercial humano es un granulado con cubierta entérica, ya que la droga es degradada velozmente por el ácido. La pasta para equinos no tiene protección entérica. En las personas, el nivel sérico máximo se produce en 0,5-3,5 horas y el inicio de acción se produce en una hora. El omeprazol se distribuye ampliamente, pero lo hace sobretodo hacia las células parietales gástricas. En las personas, aproximadamente el 95% de la droga circulante se une a la albúmina y la glucoproteína alfa, ácido. No se sabe si el omeprazol ingresa en la leche materna.

El omeprazol se metaboliza extensamente en el hígado al menos a 6 metabolitos diferentes. Éstos son excretados principalmente por orina, pero también lo hacen por bilis hacia las heces. La disfunción hepática significativa reducirá el efecto de primer paso de la droga. En las personas y los perros con función hepática normal, la vida media sérica promedio es 1 hora, aproximadamente, pero la duración del efecto terapéutico puede persistir durante 24-72 horas o más. Los efectos sobre la producción de ácido en los caballos pueden perdurar hasta 27 horas, dependiendo de la dosis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El omeprazol está contraindicado en pacientes hipersensibiles a la droga. En aquellos con enfermedad hepática o renal, la vida media de la droga puede ser prolongada y puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis cuando la enfermedad es grave.

Efectos adversos

El fabricante no observó ningún efecto adverso en los caballos a la dosis autorizada. Hay un informe anecdótico sobre un caballo que desarrolló urticaria después de recibir omeprazol. La droga parece ser bastante bien tolerada a la dosis efectiva, tanto en los perros como en los gatos. Podría producir alteraciones gastrointestinales (anorexia, cólicos, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea), así como también anormalidades hematológicas (muy poco frecuente en las personas), infecciones del tracto urinario, proteinuria o disturbios en el SNC. Dosis muy altas dadas por tiempo prolongado en ratas causaron hiperplasia celular de tipo enterocromafínica y tumores carcinoides gástricos; estos efectos estuvieron relacionados con la dosis. La importancia clínica de estos hallazgos en caso de uso prolongado a la dosis usual no es conocida; sin embargo, en la actualidad, en medicina humana rara vez se recomienda un tratamiento más allá de las 8 semanas, a menos que los beneficios del tratamiento superen a los posibles riesgos. En los perros, se considera que el uso del omeprazol es seguro durante al menos 4 semanas de tratamiento. Se cree que, en los caballos, el tratamiento de hasta 90 días es seguro.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad del omeprazol durante la gestación no ha sido establecida, pero un estudio realizado en ratas con dosis de hasta 345 veces la recomendada no demostró ningún efecto teratogénico; sin embargo, se ha observado un aumento en la letalidad embrionaria en animales de laboratorio a dosis muy altas. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si estos agentes son excretados en la leche materna. En las ratas, la administración de omeprazol durante la fase final de la gestación y la lactancia, a dosis 35-345 veces la recomendada en personas, produjo una disminución del peso en los cachorros. En las personas, debido a la posibilidad de graves reacciones adversas en los infantes lactantes y a la potencial acción tumorigenicida observada en estudios de carcinogenicidad en ratas, se debe desalentar la lactancia si se requiere el uso de esta droga.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La $\rm DL_{50}$ en ratas después de la administración oral es superior a 4 g/kg. Las personas han tolerado dosis orales de hasta 360 mg/día sin mostrar toxicidad significativa. Si ocurre una sobredosis masiva, realizar un tratamiento sintomático y de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo omeprazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BENZODIACEPINAS. El omeprazol podría alterar el metabolismo de las benzodiacepinas y prolongar sus efectos neurológicos centrales.
- CLARITROMICINA. Es posible observar un aumento de los niveles de omeprazol, claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina.
- CIANOCOBALAMINA (por vía oral). El omeprazol puede disminuir la absorción oral.
- CICLOSPORINA. El omeprazol puede reducir el metabolismo de la ciclosporina.
- DROGAS QUE REQUIEREN DISMINUIR EL PH GÁSTRICO PARA UNA ABSORCIÓN ÓPTIMA (por ej., ketoconazol, itraconazol, hierro, ampicilia). El omeprazol puede disminuir la absorción de dichas drogas.
- SUCRALFATO. Puede disminuir la biodisponibilidad del omeprazol administrado por vía oral.
- WARFARINA. El omeprazol puede aumentar el efecto anticoagulante.

Consideraciones de laboratorio

- El omeprazol puede causar aumentos de las enzimas hepáticas.
- El omeprazol aumentará los niveles séricos de gastrina al comienzo del tratamiento.

Posologías

La dosis depende de la formulación; la pasta equina y las formulaciones orales para uso humano pueden no ser intercambiables. Al cambiar de formulación no se asegura una bioequivalencia.

CANINOS:

Para el manejo de las úlceras:

- a) 0,5-1 mg/kg oral, 1 vez al día (Davenport, 1992; Haskins, 2000).
- b) Para el tratamiento adyuvante de la gastropatía urémica: 0,5-1 mg/kg oral cada 24 horas; puede ser necesario modificar la dosis en los casos de insuficiencia renal moderada a grave (Vaden, 2007).
- c) Para la enfermedad ulcerativa grave que no responde a los bloqueantes H₂, la esofagitis grave que no responde a la metoclopramida y los bloqueantes H₂, y el gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison): 0,75-1 mg/kg oral 1 vez por día (cada 24 horas), o 1 cápsula de 20 mg para animales de >20 kg, 10 mg (1/2 cápsula) para animales de 5-20 kg, 5 mg (1/4 cápsula) para animales de <5 kg. Cuando se usa menos que una cápsula completa, volver a colocar los gránulos en una cápsula de gelatina para evitar la degradación de la droga por el ácido gástrico (Johnson, Sherding y col., 1994).</p>
- d) 0,7 mg/kg (>20 kg = 20 mg/perro; <20 kg = 10 mg/perro) 1 vez por día (Matz, 1995).
- e) Para el tratamiento adyuvante de la esofagitis o las úlceras gástricas: 0,5-1 mg/kg oral cada 24 horas (Sellon, 2007a; Sellon, 2007b).
- f) Para algunos animales con gastrinoma o esofagitis (a menudo, los antagonistas H₂ son adecuados): 0,7-1,5 mg/kg oral cada 24 horas, pero si el cuadro es grave se puede usar hasta 2 mg/kg oral cada 12 horas (Willard, 2006d).
- g) Para la eliminación de la gastritis infecciosa por Helicobacter: usando la triple combinación: metronidazol (33 mg/kg 1 vez por día), amoxicilina (11 mg/kg cada 12

horas) y sucralfato (0,25-0,5 g cada 8 horas) u omeprazol (0,66 mg/kg 1 vez al día) (Hall, 2000).

FELINOS:

Para el manejo de las úlceras:

- a) 0,7 mg/kg oral 1 vez por día (Johnson, 1996).
- b) 0,7-1,5 mg/kg oral cada 12-24 horas (Willard, 2003b).
- c) Para el tratamiento adyuvante de la esofagitis o las úlceras gástricas: 0,5-1 mg/kg oral cada 24 horas (Sellon, 2007a; Sellon, 2007b).
- d) Para el tratamiento adyuvante de la gastropatía urémica: 0,7 mg/kg oral cada 24 horas; puede ser necesario modificar la dosis en los casos de insuficiencia renal moderada a grave (Vaden, 2007).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 5 ARCI UCGFS)

Para las úlceras gástricas:

- a) Para el tratamiento de las úlceras gástricas: 4 mg/kg oral 1 vez por día, durante 4 semanas; para prevenir la recurrencia, tratar durante al menos otras 4 semanas a 2 mg/kg oral 1 vez por día (Instrucciones en el prospecto del producto; Gastrogard®).
- b) 4 mg/kg oral 1 vez por día para el tratamiento; 2 mg/kg oral 1 vez por día para prevenir la recurrencia en Pura Sangre de carrera en entrenamiento (Andrews y Nadeau, 1999).
- c) Para el tratamiento o la profilaxis de las úlceras gástricas en los potrillos: 4 mg/kg oral 1 vez por día para el tratamiento; 1-2 mg/kg oral 1 vez por día para la profilaxis (Wilkins, 2004b).

PORCINOS:

Para el manejo de las úlceras:

 a) 40 mg oral por día, durante 2 días; ayuno durante 48 horas (DeMint, 1999).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

■ Dar antes de las comidas, preferiblemente en las mañanas.

Química/Sinónimos

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones benzimidazol sustituido que tiene un peso molecular de 345,4 y pK_a de 4-8,8.

También puede ser conocido como H-168/68 u omeprazolum, Gastrogard®, Prilosec®, Ulcergard® y Zegerid®.

Almacenamiento/Estabilidad

La pasta oral de omeprazol debe ser almacenada por debajo de los 30 °C. Se permite una exposición transitoria a temperaturas de hasta 40 °C. Las tabletas deben conservarse a temperatura ambiente en envases herméticos resistentes a la acción de la luz. Los pellets incluidos dentro de las cápsulas son frágiles y no deben ser aplastados. Si es necesario administrarlo como una pasta, se ha sugerido mezclar los pellets con jugo de fruta, no con agua, leche o solución salina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Omeprazol (pasta oral): 2,28 g por jeringa; *Gastrogard*® (Merial), (Rx); *Ulcergard*® (Merial); (productos de venta libre).

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 5. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Omeprazol (cápsulas de liberación demorada): 10 mg, 20 mg (tabletas y cápsulas) y 40 mg; *Prilosec*® (Astra Zeneca); *Prilosec*® *OTC* (*Losec*® en Canadá) (Procter & Gamble); genérico; (productos de venta libre y Rx).

Omeprazol/Bicarbonato de sodio (cápsulas de liberación inmediata): 20 mg omeprazol/1100 mg de bicarbonato de sodio; 40 mg de omeprazol/1100 mg de bicarbonato de sodio; Zegerid® (Santarus); (Rx).

Omeprazol/Bicarbonato de sodio (polvo para suspensión oral): 20 mg de omeprazol/1680 mg bicarbonato de sodio; 40 mg de omperazol/1680 mg de bicarbonato de sodio; en paquetes de 30 unidades dosis; *Zegerid*® (Santarus); (Rx).

ONDANSETRÓN, CLORHIDRATO DE

Zofran®

ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES 5-HT3

Consideraciones al recetar

- Antagonista de los receptores 5-HT₃ para vómitos graves.
- Parece ser bien tolerado en los perros.
- En la actualidad se consiguen formulaciones genéricas.

Usos/Indicaciones

Usado como antiemético cuando los antieméticos convencionales son inefectivos, como cuando se administra cisplatino, o ante otras causas de vómitos intratables. El uso de ondansetrón en los gatos es algo controvertido y algunos dicen que no debería ser utilizado en esta especie.

Farmacología/Acciones

El ondansetrón es un antagonista de los receptores 5- HT_3 (serotonina tipo 3). Éstos se encuentran periféricamente sobre las terminaciones nerviosas vagales y centralmente en la zona quimiorreceptora gatillo. No está claro si los efectos del ondansetrón están mediados a nivel central, periférico o ambos.

Farmacocinética

No se encontraron datos para especies veterinarias en relación con la farmacocinética del ondansetrón. En las personas, se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal, pero exhibe cierto grado de metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad es del 50-60%, aproximadamente. El nivel plasmático máximo ocurre en unas 2 horas después de la administración oral. Es extensamente metabolizado en el hígado. La vida media de eliminación es 3-4 horas, pero se prolonga en los pacientes gerontes.

Contraindicación/Precaución/Advertencias

El ondansetrón está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a esta droga u otros agentes de su clase. El ondasetrón puede enmascarar el íleo o la distensión gástrica; no debe ser usado en lugar de succión nasogástrica. Emplear con cuidado en pacientes con disfunción hepática, ya que la vida media puede estar prolongada.

Debido a que el ondansetrón es un posible sustrato neurotóxico de la glucoproteína-P se lo debe usar con cautela en los perros pastores (por ej., Collie, Pastor de Shetland, Pastor australiano) que pueden tener la mutación del gen que causa el desarrollo de una proteína no funcional.

Efectos adversos

El ondansetrón parece ser bien tolerado. Es posible la presentación de constipación, signos clínicos extrapiramidales, arritmias e hipotensión (incidencia en las personas inferior al 10%).

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad durante la gestación no ha sido establecida con claridad, pero estudios con altas dosis en roedores no demostraron toxicidad fetal ni teratogenicidad. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes).

El ondansetrón es excretado en la leche materna de las ratas. Tener cuidado cuando se administra un antagonista 5-HT₃ en pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Sobredosis de hasta 10 veces la dosis recomendada no causan una morbilidad significativa en las personas. Si ocurre una sobredosis, realizar un tratamiento de soporte.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio Ninguna documentada.

Posologías

CANINOS:

- a) Como antiemético, para el tratamiento adyuvante de la pancreatitis: 0,1-0,2 mg/kg por vía IV lenta (Webb, 2007a).
- b) Como antiemético, cuando los antieméticos convencionales son inefectivos: 0,1-1 mg/kg oral cada 12-24 horas, o 30 minutos antes y 90 minutos después de comenzar la infusión con cisplatino (Frimberger, 2000).
- c) Para los vómitos intratables asociados con la enteritis por parvovirosis: 0,11-0,176 mg/kg IV dado por vía IV lenta cada 6-12 horas (basándose en la respuesta del paciente) (Tams, 2003d).
- d) Como un antiemético: 0,1-0,2 mg/kg IV cada 6-12 horas, o 0,1-1 mg/kg oral cada 12-24 horas (Otto, 2005).
- e) Como antiemético en el tratamiento adyuvante de la uremia: 0,6-1 mg/kg oral o IV cada 12 horas; por lo general, combinado con metoclopramida (Polzin, 2005a).

FELINOS:

- a) Para los vómitos intratables, cuando otras drogas menos costosas son inefectivas: 0,22 mg/kg (la vía no fue identificada) 2-3 veces por día (Willard, 1999).
- b) Como antiemético, para los vómitos intratables: 0,1-0,15 mg/kg IV lenta cada 6-12 horas, según sea necesario (Scherk, 2003c).
- c) Como antiemético para el tratamiento adyuvante de la pancreatitis grave: 0,1-1 mg/kg oral, o IV cada 12-24 horas (Armstrong, 2007).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

Por lo general, este medicamento se utiliza en pacientes internados para el tratamiento de vómitos graves.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de ondansetrón dihidrato es un inhibidor selectivo de los receptores serotoninérgicos tipos 3 (5-HT₃) que se presenta como un polvo blanco a blanquecino, soluble en agua.

También puede ser conocido como GR-38032F u ondansetroni hydrochloridum y *Zofran*®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el prospecto indique lo contrario, los productos para administración oral se guardan en envases herméticos y resistentes a la luz, a una temperatura de 2-30 °C. La formulación inyectable debe ser almacenada a 2-30 °C y debe ser protegida de la acción de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ondansetrón, clorhidrato de (tabletas): 4 mg, 8 mg y 24 mg; Zofran® (GlaxoSmithKline), genérico; (Rx).

Ondansetrón (tabletas de desintegración oral): 4 mg y 8 mg (como base); Zofran® ODT (GlaxoSmithKline), genérico; (Rx).

Ondansetrón, clorhidrato de (solución oral): 4 mg/5 ml (5 mg como clorhidrato) en frascos con 50 ml; *Zofran*® (GlaxoSmith Kline), genérico; (Rx).

Ondansetrón, clorhidrato de (inyectable): 2 mg/ml en frascos monodosis con 2 ml y frascos multidosis con 20 ml; 32 mg/50 ml (premezclado; libre de conservante) en frascos monodosis con 50 ml; *Zofran*® (GlaxoSmithKline), genérico; (Rx).

o,p-DDD - véase Mitotano

Opiáceos antidiarreicos — véanse monografías Difenoxilato + Atropina, Loperamida o Paregórico

ORBIFLOXACINA

Orbax®

ANTIBIÓTICO FLUOROQUINOLONA

Consideraciones al recetar

- Antibiótico fluoroquinolona autorizado para su uso en perros y gatos.
- ▶ Contraindicaciones: perros inmaduros durante la fase de crecimiento rápido; hipersensibilidad conocida a las drogas de esta clase. Cuidado: desórdenes sospechados o confirmados en el SNC.
- ▶ Efectos adversos: los efectos gastrointestinales son los más probables.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La orbifloxacina está indicada para el tratamiento en perros y gatos de infecciones bacterianas susceptibles a la droga. La orbiflo-

xacina también puede ser beneficiosa en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas en caballos.

Farmacología/Acciones

La orbifloxacina es un agente bactericida dependiente de la concentración. Actúa por inhibición de la ADN-girasa bacteriana (una topoisomerasa tipo II) impidiendo, de esta forma, el superenrollamiento y la síntesis del ADN. El resultado neto es la interrupción de la replicación celular bacteriana.

La orbifloxacina ha tenido buena actividad contra muchos bacilos y cocos gramnegativos y positivos, incluyendo la mayoría de las especies y cepas de Klebsiella spp, Staphylococcus intermedius o aureus, E. coli, enterobacterias, Campylobacter, Shigella, Proteus y Pasteurella spp. Algunas cepas de Pseudomonas aeruginosa y Pseudomonas spp son resistentes a la orbifloxacina y la mayoría de los enterococos también lo son. Al igual que otras fluoroquinolonas, la orbifloxacina tiene una débil actividad contra la mayoría de los anaerobios y no es una buena elección cuando se está tratando una infección por anaerobios confirmada o bajo sospecha.

Farmacocinética

Después de la administración oral en perros y gatos, la orbifloxacina aparentemente se absorbe por completo. La droga se distribuye bien (V_d = 1,5 L/kg en perros y 1,4 L/kg en gatos) y sólo muestra una leve afinidad por las proteínas plasmáticas (8% en perros y 15% en gatos). La orbifloxacina se elimina principalmente a través de los riñones. Aproximadamente el 50% de la droga es excretada sin cambios. La vida media sérica es de unas 6 horas, tanto en los perros como en los gatos. Los niveles urinarios permanecen bien por encima de la concentración inhibitoria mínima para los microorganismos susceptibles durante al menos 24 horas después de la administración.

En los caballos, la orbifloxacina se absorbe bien después de la administración oral (la biodisponibilidad aproximada es del 70%) y se distribuye en muchos líquidos corporales y en el tejido endometrial. La vida media de eliminación es 9 horas, aproximada-

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La orbifloxacina, al igual que otras fluoroquinolonas, puede causar artropatías en animales inmaduros en crecimiento. Debido a que los perros parecen ser más sensibles a este efecto, el fabricante menciona que la droga está contraindicada en perros inmaduros durante el período de rápido crecimiento (entre los 2 y los 8 meses de edad para las razas de talla pequeña a media y hasta los 18 meses de edad en las razas grandes y gigantes). La droga también está contraindicada en perros y gatos con conocida hipersensibilidad a la orbifloxacina u otras drogas de su clase (quino-

El fabricante advierte que la orbifloxacina debe ser usada con cuidado en animales con desórdenes neurológicos centrales confirmados o sospechados (por ej., desórdenes convulsivantes) ya que, en raras ocasiones, las drogas de esta clase han sido asociadas con estimulación del SNC.

Efectos adversos

Si bien los fabricantes informan que no se registraron efectos adversos durante los estudios clínicos (a una dosis de 2,5 mg/kg) en animales adultos, dosis más altas o experiencia adicional con el uso de la droga podrían mostrar ciertos efectos adversos. Es más probable que los efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea) sean los primeros efectos adversos observados.

Los efectos adversos oftálmicos no son probables en los gatos, pero la base de datos sobre Reacciones Adversas a las Drogas de la FDA ha recibido 10 informes (hasta el 03 de julio de 2007) de ceguera asociada con la orbifloxacina. No se puede probar una relación causa:efecto, pero se deben usar las dosis más altas con

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha establecido la seguridad en perros reproductores o gestantes. Se desconoce si la orbifloxacina ingresa en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los perros y gatos que recibieron durante 30 días dosis de hasta 5 veces la recomendada (37,5 mg/kg) no manifestaron ningún efecto adverso significativo. Los gatos medicados con las dosis más altas presentaron heces blandas y ganancia de peso disminuída.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo orbifloxacina o fluoroquinolonas relacionadas, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS/PRODUCTOS LÁCTEOS. Los productos que contienen cationes (Mg++, Al+++ y Ca++) pueden unirse a la orbifloxacina y evitar su absorción; separar la administración de estos productos por un lapso de al menos 2 horas.
- OTROS ANTIBIÓTICOS (aminoglucósidos, cefalosporinas de 3^{ra} generación, penicilinas de espectro extendido). Puede ocurrir sinergismo contra algunas bacterias (en especial, Pseudomonas aeruginosa), pero no es predecible. Aunque la orbifloxacina tiene mínima actividad contra anaerobios, se ha informado el desarrollo de sinergismo in vitro cuando se usa con clindamicina contra cepas de Peptostreptococcus, Lactobacillus y Bacteroides fragilis.
- CICLOSPORINA. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la nefrotoxicidad y reducir así el metabolismo de la ciclosporina utilizada por vía sistémica.
- FLUNIXINA. Se ha demostrado que en los perros aumenta el área bajo la curva y la vida media de eliminación de la enrofloxacina, y esta última aumenta el área bajo la curva y la vida media de eliminación de la flunixina; se desconoce si la orbifloxacina también causa este efecto o si otros AINE interactúan con la orbifloxacina en los perros.
- GLIBURIDA. Es posible la presentación de hipoglucemia grave.
- HIERRO, CINC (por vía oral). Disminuyen la absorción de la orbifloxacina; ésta debe administrarse con al menos 2 horas de diferencia.
- METOTREXATO. Es posible un aumento de los niveles de MTX con la resultante toxicidad.
- NITROFURANTOÍNA. Puede antagonizar la actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas y su uso concomitante no es recomendado.
- FENITOÍNA. La orbifloxacina puede alterar los niveles de fenitoína.
- PROBENECIDA. Bloquea la secreción tubular de la ciprofloxacina y puede también aumentar los niveles en sangre y la vida media de la orbifloxacina.
- SUCRALFATO. Puede inhibir la absorción de la orbifloxacina; separar la administración de ambos productos por al menos 2 horas.
- TEOFILINA. La orbifloxacina puede aumentar los niveles en sangre de la teofilina.
- WARFARINA. Posible aumento de los efectos de la warfarina.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) 2,5-7,5 mg/kg, oral, 1 vez por día. El extremo más alto del rango de dosis puede ser necesario en los pacientes hospitalizados, aquellos con enfermedad subyacente (por ej., enfermedades malignas), alteraciones estructurales (por ej., quemaduras, infecciones complicadas en el tracto urinario, infecciones por cuerpo extraño), infecciones asociadas con compromiso vascular e infecciones causadas por patógenos problemáticos (Prospecto del producto; *Orbax*®).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 5 mg/kg 1 vez por día oral (Davis, Papich y col., 2004).
- b) 7,5 mg/kg oral 1 vez por día (Haines, Brown y col., 2001).

Controles

- La eficacia es el parámetro más importante a controlar.
- Los clientes deben ser instruidos acerca de la importancia de dar el medicamento siguiendo la prescripción del veterinario y no suspender la administración por decisión propia.

Química/Sinónimos

La orbifloxacina, un antibiótico 4-fluoroquinolona, es poco soluble en agua a pH neutral. La solubilidad aumenta en medios ácidos o alcalinos.

La orbifloxacina también puede ser conocida como marufloxacina u *Orbax*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas comercializadas deben almacenarse a 2-30 °C y protegerse de la excesiva humedad.

Una tableta 22,7 mg de orbifloxacina molida y mezclada con melasa, jarabe de maíz, agua de atún enlatado, *OraPlus*, *Syrplata* o jarabe simple se mantuvo relativamente estable (>85% del valor esperado) durante 7 días, cuando se almacena sin refrigerar, pero protegida de la luz. Al mezclarla con suplemento oral conteniendo calcio o magnesio se observó una significativa inactivación de la orbifloxacina en unos 4 días (Kukanich y Papich, 2003).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Orbifloxacina (tabletas orales): 5,7 mg (amarillo) en envases con 250 tabletas; 22,7 mg (verde; E-Z Break) en envases con 250 tabletas; 68 mg (azul; E-Z Break) en envases con 100 tabletas; *Orbax*® (Schering-Pluogh Animal Health); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos. La Ley Federal prohíbe el uso de la droga en animales productores de alimentos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Ormetoprima — véase Sulfadimetoxina/Ormetoprima

ORO, SALES DE (INYECTABLES) ORO, TIOMALATO SÓDICO DE

Aurotiomalato, Aurolate®, Myochrisine®

AUROTIOGLUCOSA

Solganal®

ORO INYECTABLE COMO INMUNOSUPRESOR

Consideraciones al recetar

- ▶ La aurotioglucosa puede no estar más disponible en el comercio; podría ser sustituida con el tiomalato sódico de oro (aurotiomalato).
- Oro administrado por vía inyectable: para el complejo pénfigo en los pequeños animales o para la estomatitis/piodermatitis plasmocítica en los gatos; también puede ser útil para el pénfigo en las cabras o los caballos.
- Puede ser bastante tóxico y costoso y se requieren controles intensivos constantes.
- ▶ Está contraindicado en el lupus eritematoso sistémico (lo exacerba), enfermedades renales o hepáticas, anormalidades hematológicas preexistentes, grave debilidad o diabetes no controlada.
- ▶ Posiblemente sea teratógeno.
- Muchos posibles efectos adversos; dolor en el sitio de inyección.

Nota: la aurotioglucosa ha sido tradicionalmente el compuesto de oro inyectable empleado en medicina veterinaria, pero puede no estar más disponible en el comercio. En su lugar, algunos usan en la actualidad el tiomalato sódico de oro (aurotiomalato). La siguiente monografía se aplica primariamente a la aurotioglucosa, pero se piensa que las dos drogas tienen acciones y efectos adversos similares. Las dosis específicas para el tiomalato sódico de oro son expuestas en la sección Posologías.

Usos/Indicaciones

En medicina humana, los compuestos de oro son usados principalmente para el tratamiento de la artritis reumatoidea que no responde en forma adecuada a tratamientos menos tóxicos. En medicina veterinaria (principalmente en la clínica de pequeños animales) su uso ha sido, en general, para el tratamiento de alteraciones cutáneas inmunomediadas importantes, como el complejo pénfigo en perros y gatos y la estomatitis/piodermatitis plasmocítica en gatos. Las sales de oro también han sido utilizadas para el tratamiento de cabras y caballos con pénfigo.

Farmacología/Acciones

Los compuestos de oro inyectables tienen efectos antiinflamatorios, antirreumáticos, inmunomoduladores y antimicrobianos (in vitro). Los mecanismos exactos para estas acciones no son bien comprendidos. El oro es captado por los macrófagos, donde inhiben la fagocitosis y podría bloquear la actividad enzimática lisosomal. También inhibe la liberación de histamina y la producción de prostaglandinas. Si bien el oro tiene propiedades antimicrobianas in vitro, no es clínicamente útil para este propósito.

Farmacocinética

Después de la inyección IM, la aurotioglucosa se absorbe con bastante rapidez y la concentración sérica máxima es alcanzada en 4-6 horas. Se distribuye hacia varios tejidos (hígado, riñones, bazo, médula ósea, suprarrenales y linfonódulos), pero los niveles más altos son encontrados en la cavidad sinovial. En el plasma, el 95% de la droga se une a las proteínas plasmáticas. Las sales de oro pueden encontrarse en las células epiteliales de los túbulos renales años después de haber terminado el tratamiento. La vida media plasmática aumenta después de múltiples administraciones. Estos valores han variado desde 21 hasta 168 horas en las personas. Aproximadamente el 70% de una dosis es excretada por los riñones, mientras que el 30% restante se elimina por las heces.

Parece no haber correlación entre los niveles séricos y la eficacia. Por lo general, transcurren 6-12 semanas antes de poder observar efectos beneficiosos, una vez comenzado el tratamiento.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las contraindicaciones para la crisoterapia (tratamiento con oro) incluyen pacientes con enfermedad renal o hepática, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus (no controlada), grave debilidad y desórdenes hematológicos preexistentes.

No administrar estos compuestos por vía intravenosa.

Efectos adversos

La experiencia veterinaria con estos agentes es limitada. El dolor en el sitio de inyección es común y algunos animales pueden desarrollar trombocitopenia con petequias y equimosis. Un autor (Kummel, 1995) informa que 4 casos de pénfigo canino tratados con aurotioglucosa administrada inmediatamente después del cese de la administración de azatioprina, desarrollaron una necrólisis epidérmica tóxica. Otros efectos adversos observados en gatos y perros incluyeron estomatitis, necrosis hepática o disfunción renal.

Las reacciones adversas observadas en las personas incluyen: reacciones mucocutáneas, las cuales son bastante comunes (15-20%) y se caracterizan por erupción (con prurito o precedida por éste) y lesiones mucosas (usualmente, estomatitis). Las reacciones hematológicas (trombocitopenia, leucopenia, anemia aplásica), aunque poco frecuente en las personas, pueden poner en peligro la vida del paciente. Por lo general, los efectos renales son leves y si se manifiestan en forma temprana, serán reversibles al cesar el tratamiento. La proteinuria es un signo precoz asociado con el daño en los túbulos proximales que puede causar el oro. Se ha observado el desarrollo de infiltrados pulmonares pero éstos son reversibles si se suspende la terapia. La enterocolitis, la cual puede ser fatal, ha sido documentada en muy pocos casos.

Debido a la naturaleza seria de estas reacciones adversas, es esencial mantener un adecuado control del paciente.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de la aurotioglucosa o el tiomalato sódico de oro no ha sido establecida durante la gestación, y estas drogas sólo deben ser usadas cuando los posibles beneficios superan a los riesgos involucrados. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

El oro inyectable es excretado en la leche. Cantidades mínimas aparecen en el suero y los eritrocitos de las crías lactantes. Debido a que esto puede causarles efectos adversos, se sugiere remplazar la leche por un sustituto lácteo si la madre está siendo tratada con

oro. Éste se excreta con lentitud, por lo cual persiste en la leche aun después de suspender el tratamiento.

Sobredoficación/Toxicidad aguda

Las sobredosis que resultan de un rápido aumento de la dosis se manifiestan por el veloz desarrollo de signos tóxicos, principalmente renales (hematuria, proteinuria) y hematológicos (trombocitopenia, granulocitopenia). Otros signos clínicos incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, lesiones cutáneas y fiebre.

Tratar el cuadro con dimercaprol (BAL) para quelar el oro y efectuar los tratamientos de sostén para los efectos hematológicos y renales.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo compuestos de oro inyectables, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES CITOTÓXICOS (incluyendo altas dosis de corticosteroides). La seguridad del auranofin cuando se usa junto con estos agentes no ha sido establecida; usar con cuidado.
- PENICILAMINA O DROGAS ANTIMALARIA. No se recomienda su uso junto con sales de oro, debido a que aumenta la posibilidad de toxicidad hematológica o renal.

Posologías

Nota: las dosis abajo expuestas son para la aurotioglucosa, a menos que se diga lo contrario; sin embargo, la dosificación de ambos productos parece ser equivalente.

■ CANINOS:

Para el pénfigo foliáceo/vulgar:

- a) Tiomalato sódico de oro: 1-5 mg IM como dosis de prueba y luego 1 mg/kg IM 1 vez por semana. Es necesario usarlo al comienzo junto con glucocorticoides, ya que el tratamiento con oro puede demorar 6-8 semanas para producir efectos. Los efectos colaterales incluyen lesiones cutáneas, trombocitopenia y necrólisis epidérmica tóxica (Logas, 2005a).
- b) Tiomalato sódico de oro: 1-5 mg (1 mg para los pacientes de pequeño tamaño y 5 mg para los de gran talla) IM como dosis de prueba; luego, 1 mg/kg IM 1 vez por semana hasta remisión; luego, disminuir en forma gradual la dosis mensualmente (Morris, 2004).
- c) Para aquellos casos en los que los corticosteroides y/o la azatioprina son inefectivos o causan efectos adversos inaceptables: suspender la administración de azatioprina durante 1 mes y luego dar 1 mg/5 kg IM por semana durante 10 semanas; después administarlo a intervalos mensuales. Nota: antes del tratamiento, el lector deberá dirigirse a las correspondientes referencias completas para obtener información adicional (Kummel, 1995).
- d) 1 mg/kg IM (los músculos paraespinales son los mejores) 1 vez por semana durante 6-12 semanas; luego, administrar semana por medio y, si es posible, hacerlo después en forma mensual. En muy pocos casos se podrá suspender la terapia si el paciente está libre de signos clínicos 6 meses después de haber comenzado con las inyecciones a intervalo mensual. Por lo general, deben usarse corticosteroides junto con el tratamiento con sales de oro (White, 2000).

FELINOS:

 a) Para el complejo pénfigo o la estomatitis/piodermatitis plasmocítica: tiomalato sódido de oro: 1-5 mg IM como dosis de prueba y luego dar 1 mg/kg IM 1 vez por semana. Es necesario usarlo al comienzo junto con glucocorticoides, ya que las sales de oro tardan 6-8 semanas en mostrar efectos. Los efectos colaterales incluyen lesiones cutáneas, trombocitopenia y necrólisis epidérmica tóxica (Logas, 2005a).

- b) Para el complejo pénfigo (droga de rescate) o la estomatitis/piodermatitis plasmocítica: tiomalato sodio de oro: 1-5 mg (1 mg para los pacientes de pequeña talla y 5 mg para los de talla grande) IM como dosis de prueba; luego, 1 mg/kg IM 1 vez por semana hasta remisión y después pasar a una administración mensual (Morris, 2004).
- c) Dar al animal una dosis de prueba de 1 mg IM la primera semana y luego 2 mg la segunda. Si no se observan reacciones adversas (véase Efectos adversos) dar 1 mg/kg IM 1 vez por semana hasta que se observe mejoría clínica, ocurran reacciones tóxicas o se haya administrado el esquema semanal durante 20 semanas. Una vez alcanzada la remisión, intentar reducir la dosis y/o aumentar el intervalo de administración (Long, 1986).
- d) Dosis de prueba: 1-5 mg IM; luego, 1 mg/kg IM por semana hasta remisión; después mantener a intervalos mensuales (Morgan, 1988).
 - e) Primera semana: 1 mg IM; segunda semana: 2 mg IM; luego, 1 mg/kg 1 vez por semana IM, disminuyendo después a 1 vez por mes (Kirk, 1986).
 - f) 1 mg/kg IM por semana. La respuesta clínica puede demorar 6-8 semanas y se recomienda la combinación con glucocorticoides. Puede asociarse con disfunción renal, erupciones inducidas por la droga, necrosis hepática y trombocitopenia (Shaw, 2003).
 - g) Para el prurito idiopático cuando nada ha hecho efecto: 1 mg/kg IM cada 7 días hasta remisión (8-20 semanas); luego 1 mg/kg IM cada 4 semanas (Hnilica, 2003c).

EQUINOS:

- a) 1 mg/kg IM 1 vez por semana, disminuyendo luego a 1 vez por mes (Schultz, 1986).
- b) Dar 20 mg IM y luego 40 mg IM a intervalo semanal. Si no hay efectos adversos (estomatitis, urticaria, esfacelamiento, discrasias sanguíneas) dar 1 mg/kg IM por semana hasta observar respuesta (6-12 semanas). La dosis de mantenimiento se establece para cada paciente, y puede involucrar la administración del producto cada 2 o 4 semanas. El tratamiento puede ser muy costoso. El primer mes, realizar 1 vez por semana un control con hemograma completo y análisis de orina; luego, hacerlo mensualmente si no aparecen anormalidades (Rees, 2004).

Controles

- Análisis de orina: datos basales y luego a intervalos semanales.
- Hemograma completo: datos basales y luego cada 2 semanas.
 Nota: la presentación de eosinofilia puede indicar una inminente reacción.
- Pruebas de función renal y hepática: datos basales y controles periódicos. Una vez que el paciente está en la fase de mantenimiento, los hemogramas y los análisis de orina pueden hacerse cada 1-2 meses.

Información al cliente

Los clientes deben ser instruidos para que notifiquen al veterinario si se presenta prurito, erupción o diarrea, o si el animal parece deprimido o enfermo.

Química/Sinónimos

La autotioglucosa, una sal de oro hidrosoluble, contiene aproximadamente un 50% de oro. Es casi insoluble en alcohol e insoluble en aceites vegetales. El producto comercial es una suspensión al 5% (50 mg/ml) en aceite de sésamo, monoestearato de aluminio al 2% y tiene el agregado de propilbaraben como conservante.

El tiomalato sódico de oro se presenta como un polvo amarillo inodoro (o casi) que contiene, aproximadamente, un 50% de oro. Es muy soluble en agua. El producto inyectable es amarillo a amarillo claro, y tiene un pH de 5,8-6,5; contiene alcohol bencílico como conservante.

La aurotioglucosa también puede ser conocida como: 1-aurotio-D-glucopiranosa, (D-glucosiltio)oro, tioglucosa-oro, *Aureotan®*, *Auromyose®*, *Gold-50®* y *Solganal®*.

El tiomalato sódico de oro también puede ser conocido como: aurotiomalato, *Aurolate*® y *Myochrisine*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Proteger estos productos de la acción de la luz y almacenarlos a 15-30 °C; evitar el congelamiento. Se le asigna una fecha de vencimiento de 5 años a partir de su elaboración. No mezclarlo con ningún otro compuesto cuando está siendo inyectado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tiomalato sódico de oro (inyectable): 50 mg/ml en frascos con 2 ml y 10 ml; *Aurolate*® (Pasadena), *Myochrisine*® (Taylor), genérico (Parenta); (Rx).

Aurotioglucosa (suspensión inyectable): 50 mg/ml en frascos con 10 ml y frascos multidosis. *Aurothioglucose* (Parenta); *Solganal®* (Schering); (Rx). **Nota:** aunque los productos mencionados figuran como disponibles en los comercios, según algunas referencias actuales de medicina humana, pueden no ser más comercializados.

OSELTAMIVIR, FOSFATO DE

Tamiflu®

ANTIVIRAL INHIBIDOR DE LA NEUROAMINIDASA

Consideraciones al recetar

- ▶ Antiviral inhibidor de la neuroaminidasa para el virus de la influenza A y B; desde un punto de vista anecdótico, puede ser efectivo para la parvovirosis en caninos y otras infecciones mixtas bacterianas/ virales.
- Hay muy poca información sobre su eficacia y seguridad en los animales.
- ▶ Debido al interés por salud pública, su uso en medicina veterinaria es controvertido.
- El costo es un punto a considerar, en especial para el tratamiento en caballos.

Usos/Indicaciones

Aunque no hay investigaciones publicadas (al momento de escribir esta monografía, enero de 2007) que documenten la seguridad o la eficacia del oseltamivir en perros o gatos, hay mucho interés y discu-

siones acerca de su potencial como terapia adyuvante para la parvovirosis en caninos. Podría ser beneficioso para el tratamiento adyuvante de otras infecciones virales, en particular aquellas asociadas con componentes bacterianos secundarios, pero faltan investigaciones o experiencia. Un estudio reciente realizado en caballos infectados en forma experimental con el virus de la influenza equina A (H3N8) documentó cierta eficacia en la atenuación de los signos clínicos (pirexia), la difusión viral y las neumonías bacterianas secundarias (Yamanka, Tsujimura y col., 2006).

Debido a que el oseltamivir es el principal agente propuesto para el tratamiento o la profilaxis de la pandemia por influenza H5N1 ("gripe aviar") en las personas, su uso en pacientes veterinarios es controvertido, en particular porque se requiere un adecuado suministro de la droga para la población humana y existe la posibilidad de que el virus de la influenza desarrolle resistencia. En 2006, la FDA prohibió el uso extrarrótulo del oseltamivir en pollos, pavos y patos. Al momento de escribir esta monografía, su uso está aún permitido en animales mamíferos, pero los veterinarios deben usar la droga con prudencia y ser conscientes de este punto de interés para la salud pública.

Farmacología/Acciones

El fosfato de oseltamivir es una prodroga que es convertida después de su absorción a carboxilato de oseltamivir, la forma activa de la droga. Este último compuesto inhibe en forma competitiva la neuroaminidasa del virus de la influenza (una enzima que es requerida para la replicación viral), lo que evita la liberación del virus desde las células infectadas y, una vez que esto ocurre, la formación de agregados virales. La resistencia al oseltamivir ha sido inducida en el laboratorio y en aislamientos postratamiento de personas infectadas. El oseltamivir o el carboxilato de oseltamivir no actúan como sustrato ni como inhibidor de las isoenzimas CYP-450.

Se ha postulado que el oseltamivir puede limitar la capacidad del parvovirus canino para pasar a través de la mucosa intestinal e infectar a las células de la cripta intestinal. Hay evidencia de que esta droga tiene este efecto (aumento de la inactivación mucosa) sobre el virus de la influenza en el tracto respiratorio de las personas. Además, puede reducir la colonización y la translocación bacteriana gastrointestinal y la producción de toxinas.

Farmacocinética

No se encontró información sobre el perfil farmacocinético del oseltamivir en perros, gatos o caballos. En las personas, el fosfato de oseltamivir es fácilmente absorbido y convertido a carboxilato (forma activa), sobre todo por las estearasas hepáticas. La biodisponibilidad del carboxilato de oseltamivir es del 75%, aproximadamente; tiene mínima afinidad por las proteínas plasmáticas. La eliminación del carboxilato de oseltamivir es principalmente por mecanismos renales, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. La vida media de eliminación es de unas 6-10 horas, en pacientes con función renal normal. Hasta el 20% de una dosis puede ser eliminada en las heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El oseltamivir no debe ser usado en pacientes con hipersensibilidad documentada a la droga. Para ser eficaz, el tratamiento debe comenzar lo más temprano posible. En las personas con influenza, la demora en el inicio del tratamiento más allá de 40 horas posteriores al comienzo de los signos clínicos se asocia con una eficacia mínima. Puede ser necesario ajustar la dosis en los pacientes con grave insuficiencia renal.

En estudios en ratas que recibieron 1 g/kg, los niveles de la prodroga en el cerebro fueron 1500 veces superiores y el nivel del metabolito activo fue 3 veces más alto en los neonatos que los encontrados en ratas adultas. Los cachorros (caninos) recién nacidos podrían exhibir hallazgos similares; la neurotoxicidad es posible.

En el 2006, la FDA prohibió el uso extrarrótulo de esta droga y otros antivirales para influenza en pollos, pavos y patos.

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos en los animales no es conocido. En el estudio antes mencionado realizado en caballos, no se encontraron efectos adversos. En las personas, el oseltamivir puede causar efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos), insomnio y vértigo. Se ha informado bronquitis, pero puede ser un artefacto asociado con la infección del virus de la influenza. Por lo general, los efectos gastrointestinales son transitorios y pueden aliviarse administando el medicamento con comida.

Seguridad en reproducción y lactancia

El oseltamivir parece ser relativamente seguro durante la gestación. En los conejos, dosis de 150 y 500 mg/kg (13 veces y 100 veces la recomendada, respectivamente) causó un aumento de anormalidades esqueléticas menores dependientes de la dosis. En las personas, la FDA categoriza al oseltamivir como categoría C para su uso durante la gestación. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

El oseltamivir y el carboxilato de oseltamivir han sido detectados en la leche de ratas. No se puede garantizar la seguridad de su uso durante la lactancia, pero es poco probable que posea riesgo significativo en los pacientes veterinarios lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El oseltamivir tiene bajo potencial tóxico. En las personas, sobredosis de hasta 1000 mg sólo han causado náuseas y vómitos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo oseltamivir, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- PROBENECIDA. Puede aumentar hasta 2 veces la exposición al carboxilato de oseltamivir (metabolito activo) al reducir la secreción tubular. Esto podría ser útil para reducir la dosis de la droga o la frecuencia de dosificación, o para aumentar su concentración sérica a la dosis usual; sin embargo, no hay datos que lo sustenten. Debido a las implicaciones asociadas con el tratamiento de la influenza por H5N1 en las personas, se espera que haya más información publicada sobre esta interacción en el futuro. Véase la monografía Probenecida, para más detalles.
- VACUNAS CONTRA INFLUENZA A VIRUS VIVO. El oseltamivir podría reducir la respuesta inmune a las vacunas contra influenza a virus vivo. No parece tener efectos sobre las vacunas a virus inactivados (muertos).

Consideraciones de laboratorio

Ninguna de interés.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la enteritis por parvovirosis:

a) 2,2 mg/kg oral cada 12 horas. Se debe administrar lo más temprano posible en el curso de la enfermedad. Se requieren más datos acerca de su eficacia (Macintire, 2006f).

EQUINOS:

808

Para el tratamiento de la influenza equina A:

a) 2 mg/kg oral 2 veces por día, durante 5 días. Debe ser administrado al inicio del curso de la enfermedad para obtener un resultado final satisfactorio. La dosis usada en este estudio experimental se basó en la dosis pediátrica humana; no hay datos farmacocinéticos o farmacodinámicos en equinos. Este estudio ha mostrado eficacia en la reducción de los efectos clínicos de la influenza cuando la droga se usa en forma profiláctica. La dosis fue 2 mg/kg oral 1 vez por día, durante 5 días, pero los autores concluyeron que podría ser necesario prolongar el tratamiento o cambiar la dosis para una mejor profilaxis (Yamananka, Tsujimura y col., 2006).

Controles

■ Eficacia.

Información al cliente

■ Si se usa en pacientes veterinarios, los clientes deben comprender que este tratamiento es de naturaleza experimental.

Química/Sinónimos

El fosfato de oseltamivir se presenta como un sólido cristalino blanco. El peso molecular es 312,4 para el compuesto base y 410,4 para la sal de fosfato.

También puede ser conocido como GC-4104/002 o Ro-64-0796/002 y Tamiflu®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas de oseltamivir deben ser almacenadas a 25 °C y se permiten traslados a temperaturas de 15-30 °C. El polvo para reconstitución para uso oral debe conservarse a 15-30 °C. Una vez reconstituido con 23 ml de agua, debe guardarse a temperatura ambiente (15-30 °C) o en la heladera (2-8 °C), protegido del congelamiento. Después de la reconstitución, es estable durante 10 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

En 2006, la FDA prohibió el uso extrarrótulo del oseltamivir y de cualquier otro antiviral contra la influenza en pollos, pavos y patos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Oseltamivir, fosfato de (cápsulas): 30 mg, 45 mg y 75 mg (como base); *Tamiflu*® (Roche); (Rx).

Oseltamivir, fosfato de (polvo para suspensión oral): 12 mg/ml (como base) después de la reconstitución en frascos de 25 ml; sabor tutti-frutti, contiene sorbitol y sacarina; *Tamiflu*® (Roche); (Rx).

OXACILINA SÓDICA

PENICILINA ANTIESTAFILOCÓCCICA

Consideraciones al recetar

- Isoxazolilpenicilina (antiestafilocóccica) para uso oral e intramamario.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a las penicilinas; no usar este medicamento por vía oral en los pacientes en estado crítico.
- Los efectos adversos predominantes son los gastrointestinales.
- ▶ La administración oral debe realizarse con mucha frecuencia (cada 6-8 horas); el cumplimiento por parte de los propietarios es un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

El uso veterinario de estos agentes ha sido, principalmente, para el tratamiento de infecciones óseas, cutáneas y de otros tejidos blandos en los pequeños animales cuando se han aislado estafilococos productores de penicilinasas. Debido a su rápida eliminación y a que requiere una dosificación frecuente, no es muy utilizado.

Farmacologia/Acciones

La cloxacilina, la dicloxacilina y la oxacilina tienen un espectro de acción casi idéntico y se las puede considerar equivalentes desde un punto de vista terapéutico, cuando se compara su actividad in vitro. Estas penicilinas resistentes a las penicilinasas tienen un espectro de actividad más estrecho que las penicilinas naturales. Su eficacia antimicrobiana está dirigida directamente contra las cepas de cocos grampositivos productores de penicilinasa. Algunas veces son llamadas penicilinas antiestafilocóccicas. Hay cepas de estafilococos que son resistentes a estas drogas (los denominados estafilococos resistentes a la meticilina o la oxacilina), pero ellas sólo han comenzado a ser un problema significativo en las especies veterinarias. Si bien esta clase de penicilinas tiene actividad contra algunos otros aerobios grampositivos y gramnegativos, así como también algunos anaerobios, otros antibióticos (penicilinas y otros) suelen ser una mejor elección. Las penicilinas resistentes a las penicilinasas son inactivas contra rickettsias, micobacterias, hongos, micoplasmas y virus.

Farmacocinética

La oxacilina sódica es resistente a la inactivación ácida en el intestino, pero sólo se absorbe parcialmente después de su administración oral. La biodisponibilidad postadministración oral en las personas es 30-35% y si se la administra junto con alimento, la velocidad y la extensión de la absorción disminuyen. Después de la administración IM, la oxacilina es rápidamente absorbida y, por lo general, los niveles máximos ocurren en 30 minutos.

La droga se distribuye hacia los pulmones, los riñones, los huesos, la bilis, y los líquidos pleural, sinovial y ascítico. El volumen de distribución es 0,4 L/kg en las personas adultas y 0,3 L/kg en los perros. Al igual que otras penicilinas, sólo una mínima cantidad es distribuida en el líquido cefalorraquídeo pero los niveles aumentan cuando hay inflamación meníngea. En las personas, aproximadamente el 89-94% de la droga se une a las proteínas plasmáticas.

La oxacilina es parcialmente metabolizada tanto a metabolitos activos como inactivos. Éstos y el compuesto madre se excretan con rapidez por orina, a través de filtración glomerular y secreción tubular. Una pequeña cantidad de droga se elimina también por heces, por vía biliar. La vida media sérica en las personas con función renal normal es 18-48 minutos. En los perros, la vida media de eliminación es 20-30 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas. Debido a que puede haber una reacción cruzada, las penicilinas deben usarse con cuidado en aquellos pacientes en los que se ha documentado hipersensibilidad a otros beta-lactámicos (por ej., cefalosporinas, cefamicinas, carbapenems).

No administrar antibióticos sistémicos por vía oral en pacientes con septicemia, shock u otras graves enfermedades, ya que la absorción del medicamento a través del tracto gastrointestinal puede estar significativamente demorada o disminuida. Para estos casos, se prefiere el uso de vías parenterales (preferiblemente IV).

Efectos adversos

Los efectos adversos de las penicilinas no suelen ser serios y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden manifestarse como erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemias, linfadenopatías, o anafilaxis completa. En las personas, se estima que el 1-15% de los pacientes hipersensibiles a las cefalosporinas también lo serán a las penicilinas. La incidencia de una reacción cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Cuando se administran por vía oral, las penicilinas pueden causar efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea). Debido a que las penicilinas pueden alterar la flora intestinal, puede ocurrir una diarrea asociada con antibióticos, permitiendo así la proliferación de bacterias resistentes en el colon (superinfección).

La neurotoxicidad (por ej., ataxia en los perros) ha sido asociada con dosis muy altas o un uso prolongado. Aunque las penicilinas no se consideran hepatotóxicas, se ha documentado la elevación de las enzimas hepáticas. Otros efectos informados en los perros incluyen: taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas atraviesan la placenta y su uso seguro durante la gestación no ha sido establecido con firmeza, aunque tampoco se ha documentado el desarrollo de problemas teratogénicos asociados con estas drogas; sin embargo, se deben usar sólo cuando los posibles beneficios superan a los riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente de evaluación acerca de seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la oxacilina fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres).

Las penicilinas son excretadas en la leche materna en bajas concentraciones; su uso puede causar diarrea, candidiasis o respuestas alérgicas en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que las sobredosis de penicilinas por vía oral causen problemas significativos más allá de malestar gastrointestinal, pero otros efectos son posibles (véase Efectos adversos). En las personas, dosis muy altas de penicilinas por vía parenteral, en especial en pacientes con enfermedad renal, pueden provocar efectos sobre el SNC.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo oxacilina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Hay evidencia de sinergismo in vitro con la oxacilina contra cepas de S. aureus.
- CICLOSPORINA. La oxicilina puede reducir los niveles.
- PROBENECIDA. Bloquea de manera competitiva la secreción tubular de la oxacilina, aumentando así los niveles séricos y la vida media sérica.
- TETRACICLINAS. En teoría, hay antagonismo; por lo general, no se recomienda el uso conjunto.
- WARFARINA. La oxacilina puede causar disminución de la eficacia de la warfarina

Consideraciones de laboratorio

■ Como las penicilinas y otros beta-lactámicos, puede inactivar los aminoglucócidos in vitro (e in vivo en los pacientes con insuficiencia renal); las concentraciones séricas de aminoglucósidos pueden estar falsamente disminuidas si el paciente recibe antibióticos beta-lactámicos y el suero se almacena antes de realizar el análisis. Si la realización del análisis va a demorar, se recomienda congelar las muestras y, si es posible, extraerlas cuando la concentración del beta-lactámico está al mínimo.

Posologías

Nota: la oxacilina sólo se comercializa en los EE.UU. para su uso inyectable parenteral y como suspensión oral. Para el tratamiento oral, la oxacilina puede ser sustituida por la dicloxacilina en cápsulas.

CANINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 22-40 mg/kg oral, SC, IM o IV cada 8 horas (Lappin,
- b) Para piodermias no superficiales: 25-30 mg/kg oral 3 veces por día, durante 3-6 semanas. La dosis máxima es 1 g 3 veces por día. Aumentar la dosis si no hay respuesta en 1 semana. Si no hay respuesta en la segunda semana, suspender el tratamiento (Aucoin, 2002a).
- c) Para osteomielitis aguda por estafilococos: 22 mg/kg IV, IM, SC u oral, 3-4 veces por día (Harari, 2003).
- d) Para la endocarditis por estafilococos productores de penicilinasa: 50-60 mg/kg, 3 veces por día, durante 4-6 semanas (la vía no fue indicada) (Sisson y Thomas, 1986).
- e) Para el tratamiento sistémico de la blefaritis por estafilococos: 22 mg/kg oral 3 veces por día (Laratta, 1986).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) 22-40 mg/kg oral, SC, IM o IV cada 8 horas (Lappin, 2003a).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) En potrillos: 20-30 mg/kg IV cada 6-8 horas (dosis extrapolada de datos de caballos adultos; usar la dosis más baja o el intervalo de dosificación más prolongado en los potrillos prematuros o en aquellos de menos de 7 días de edad) (Caprile y Short, 1987; Brumbaugh, 1999).
- b) 25-50 mg/kg IM, IV, 2 veces por día (Robinson, 1987).

Controles

■ Debido a que las penicilinas suelen tener una mínima toxicidad asociada con su uso, el control de su eficacia suele ser todo lo necesario, a menos que se desarrollen signos tóxicos. Por lo general, los niveles séricos y el control terapéutico de la droga no son hechos como rutina.

Información al cliente

- Salvo que el veterinario de instrucciones diferentes, esta droga debe ser dada al animal con el estómago vacío, al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida.
- Mantener la solución oral en la heladera y desechar cualquier remanente no usado después de 14 días.

Química/Sinónimos

La oxacilina sódica, una isoxazolilpenicilina, es una penicilina semisintética resistente a las penicilinasas. Se comercializa como sal sódica monohidrato que se presenta como un polvo cristalino blanco y fino, inodoro o con ligero olor. Es libremente soluble en agua y tiene un pK_a de 2,8, aproximadamente. Un mg de oxacilina sódica contiene no menos de 815-950 µg de oxacilina. Cada gramo del polvo comercializado para inyección contiene 2,8-3,1 mEg de sodio.

La oxacilina sódica también se conoce como: metilfenil isoxazolil penicilina (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) penicilina sódica, oxacillinum natricum, oxacillinum natrium, P-12 o SQ-16423.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La oxacilina sódica en polvo para solución oral y en polvo para inyección debe ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases herméticos. Después de la reconstitución con agua, mantenerla en la heladera y desechar cualquier remanente una vez transcurridos 14 días. Si se conserva a temperatura ambiente, la solución es estable durante 3 días.

Después de la reconstitución del polvo estéril para inyección usando agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0,9% estéril, la solución resultante con una concentración de 167 mg/ml, es estable durante 3 días a temperatura ambiente, o durante 7 días si es refrigerada. Los fabricantes recomiendan usar diferentes cantidades de diluyente dependiendo de si la droga será administrada IM, IV directo o IV en frascos para infusión. Véase el prospecto del producto para obtener instrucciones específicas.

La oxacilina sódica inyectable es físicamente compatible con los siguientes líquidos/drogas: dextrosa al 5% y 10% en agua, dextrosa al 5% y 10% en cloruro de sodio al 0,9%, solución lactada de Ringer, cloruro de sodio al 0,9%, sulfato de amikacina, cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de dopamina, cloruro de potasio, bicarbonato de sodio y verapamilo.

La oxacilina sódica inyectable es físicamente incompatible con los siguientes líquidos/drogas: clorhidrato de oxitetraciclina y clorhidrato de tetraciclina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o con un farmacéutico para obtener información específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Oxacilina sódica (polvo para solución oral): 250 mg/5 ml, cuando es reconstituido con 100 ml; genérico; (Rx).

Oxacilina sódica (polvo para inyección): 500 mg, 1 g y 2 g, en frascos, frascos *Add-Vantage* o frascos para infusión; 10 g en frascos a granel; genérico; (Rx).

OXAZEPAM

Serax®

BENZODIACEPINA

Consideraciones al recetar

- Benzodiacepina usada principalmente como estimulante del apetito en gatos, pero también puede ser útil para el tratamiento de los problemas de conducta en perros y gatos.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a las benzodiacepinas, glaucoma agudo de ángulo estrecho. Cuidado: miastenia gravis, disfunción hepática y desórdenes convulsivantes.
- ▶ Efectos adversos: principalmente, sedación y, en ocasiones, ataxia.
- ▶ Posiblemente teratogénico.
- ▶ Sustancia controlada C-IV.

Usos/Indicaciones

El oxazepam se usa con más frecuencia en medicina de pequeños animales como estimulante del apetito en gatos y perros. Puede también ser útil como agente ansiolítico oral para el tratamiento adyuvante de los desórdenes de conducta, tanto en caninos como felinos.

Farmacología/Acciones

Los niveles subcorticales (principalmente, los sistemas límbico, talámico e hipotalámico) del SNC son deprimidos por el oxacepam y otras benzodiacepinas produciendo, de esta manera, efectos ansiolíticos, sedantes, relajantes del músculo esquelético y anticonvulsivantes. El mecanismo de acción exacto es desconocido, pero los mecanismos postulados incluyen: antagonismo de la serotonina, aumento de la liberación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y/o facilitación de la actividad GABA, y disminución de la liberación o el recambio de acetilcolina en el SNC. Los receptores específicos para las benzodiacepinas han sido localizados en el cerebro, los riñones, el hígado, los pulmones y el corazón de los mamíferos. En ninguna de las especies estudiadas se encontraron receptores en la sustancia blanca.

Farmacocinética

El oxazepam es absorbido a través del tracto gastrointestinal, pero es una de las benzodiacepinas de uso oral con absorción más lenta. El oxazepam, al igual que otras benzodiacepinas, se distribuye ampliamente; tiene una alta afinidad por las proteínas plasmáticas

(97% en las personas). Si bien no está confirmado, podría atravesar la placenta e ingresar en la leche materna. Es conjugado principalmente en el hígado por glucuronidación a un metabolito inactivo. La vida media sérica en las personas es 3-21 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El oxazepam está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a esta u otras benzodiacepinas, o que tienen un glaucoma agudo de ángulo estrecho. Se ha documentado que las benzodiacepinas exacerban la miastenia gravis. Si bien el oxazepam es menos susceptible al acúmulo que muchas otras benzodiacepinas en pacientes con disfunción hepática, se debe usar con precaución.

Efectos adversos

Los efectos adversos más prevalentes del oxazepam en los pequeños animales son la sedación y, en ocasiones, la ataxia. Estos efectos pueden ser transitorios y podría ser necesario un ajuste de la dosis para aliviarlos. Los efectos paradójicos tales como excitabilidad, vocalización o agresión son posibles. Cuando se lo usa para el tratamiento de conductas negativas, puede ocurrir un efecto rebote, en particular si la droga no se suspende gradualmente.

Rara vez, el oxazepam precipita convulsiones tónico-clónicas; usar con cuidado en pacientes susceptibles. También podría causar toxicidad hepática en los gatos, pero esto ocurre con muy poca frecuencia.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad del uso de esta droga durante la gestación no ha sido establecida; en conejas y ratas se han observado efectos teratogénicos con el uso de benzodiacepinas similares. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

Las benzodiacepinas son excretadas en la leche materna. Debido a que los neonatos metabolizan las benzodiacepinas con mayor lentitud que los adultos, es posible el acúmulo de la droga y sus metabolitos a niveles tóxicos. El uso crónico de diazepam en madres lactantes causó letargia y pérdida de peso en sus hijos; evitar el uso de benzodiacepinas en pacientes en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se emplea como único agente, las sobredosis con oxazepam se limitan, en la mayoría de los casos, a una depresión significativa del SNC (confusión, coma, disminución de los reflejos, etc.). El tratamiento de una sobredosis significativa consiste en los protocolos estándares para eliminar y/o ligar la droga (si fue ingerida) en el intestino, y las correspondientes medidas de sostén sistémico. El uso de agentes analépticos (estimulantes del SNC, tales como cafeína, anfetaminas, etc.) no suele ser recomendado. El flumazenil podría ser usado en sobredosis que pongan en peligro la vida del animal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo oxazepam, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Si el oxazepam es administrado junto con otros depresores del SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos, etc.) pueden ocurrir efectos aditivos.
- FENITOÍNA. Puede disminuir la concentración del oxazepam.
- PROBENECIDA. Puede impedir la conjugación por glucuronidación (en los perros) y prolongar los efectos.

- RIFAMPINA. Puede inducir las enzimas microsomales hepáticas y disminuir los efectos farmacológicos de las benzodiacepinas.
- HIERBA DE SAINT JOHN. Puede disminuir la efectividad del oxazepam.
- TEOFILINAS. Pueden disminuir la efectividad del oxazepam.

Consideraciones de laboratorio

 Las benzodiacepinas pueden disminuir la captación tiroidea del 1¹²³ o 1¹³¹.

Posologías

E CANINOS:

Para el tratamiento de miedos y fobias:

- a) 0,2-0,5 mg/kg oral cada 12-24 horas (Siebert, 2003c).
- b) 0,2-1 mg/kg oral cada 12-24 horas (Virga, 2002).
- c) 0,2-1 mg/kg 1-2 veces por día (Landsberg, 2005b).

FELINOS:

Como estimulante del apetito:

- a) 2 mg/gato (dosis total) cada 12 horas (Hartke, Rojko y col., 1992; Hodgkins y Franks, 1991).
- b) En los gatos con lipidosis hepática, si el animal tiene poco interés por comer: 0,1-0,3 mg/kg oral cada 12-24 horas (Twedt, 2005c).
- c) 0,25-0,5 mg/kg oral 1-2 veces por día (Sparkes, 2005).

Para problemas relacionados con la conducta:

- a) Para el tratamiento de miedos y fobias: 1-2,5 mg/gato (dosis total) oral cada 12 horas (Siebert, 2003c).
- b) Para el tratamiento de miedos y fobias: 0,2-0,5 mg/kg oral cada 12-24 horas (Virga, 2002).
- c) Para la conducta de marcación con orina: 0,2-0,5 mg/kg oral 1-2 veces por día (Landsberg, 2007).
- d) Para la aspersión de orina o el acicalamiento excesivo: 0,2-0,5 mg/kg oral cada 12-24 horas (Seksel, 2006).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Los clientes no deben suspender la administración del medicamento ni modificar la dosis sin consultar primero con el veterinario.
- La eficacia de la droga para la anorexia puede ser mejorada si se administra justo antes de dar el alimento, ya que sus efectos se producen, en la mayoría de los casos, dentro de los 30 minutos

Química/Sinónimos

El oxazepam, una benzodiacepina, se presenta como un polvo cremoso blanco a amarillo pálido. Es casi insoluble en agua.

Puede también ser conocido como: oxazepamum, Wy-3498 y Serax®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas y las tabletas de oxazepam deben ser almacenadas a temperatura ambiente en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Oxazepam, (cápsulas): 10 mg, 15 mg y 30 mg; Serax® (Alpharma); genérico; (Rx; C-IV).

Oxazepam, (tabletas): 15 mg; Serax® (Alpharma); (Rx; C-IV).

OXFENDAZOL

Synanthic®

ANTIPARASITARIO (ANTIHELMÍNTICO)

Consideraciones al recetar

- Antihelmíntico benzimidazólico usado principalmente en bovinos.
- Contraindicaciones: no usar en vacas lecheras en edad reproductiva.
- ▶ Cuidado: caballos debilitados o enfermos; tiempo de retiro previo a faena en bovinos = 7 días.
- Efectos adversos: poco probables; posible hipersensibilidad.

Usos/Indicaciones

El oxfendazol (*Synanthic*®) está indicado en los bovinos para la eliminación y el control de los parásitos pulmonares, parásitos redondos (incluyendo las formas inhibidas de *Ostertagia ostertagi*) y parásitos chatos.

El oxfendazol conocido como *Benzelmin*® estaba indicado (ya no se comercializa más en los EE.UU.) para la eliminación de los siguientes parásitos en caballos: parásitos redondos (*Parascaris equorum*), grandes estróngilos (*S. edentatus, S. equinus, S. vulgaris*), pequeños estróngilos y oxiuros (*Oxyuris equi*).

El oxfendazol también ha sido utilizado de manera extrarrótulo en ovejas, cabras y cerdos; véase Posologías para más información.

Farmacología/Acciones

Los antiparasitarios benzimidazólicos tienen un amplio espectro de actividad contra varios parásitos internos patógenos. En los parásitos susceptibles, se cree que su mecanismo de acción se debe a la disrupción de los sistemas intracelulares de transporte microtubular por unión selectiva y daño a la tubulina, que impide la polimerización de esta última e inhibe la formación de los microtúbulos. Los benzimidazoles también actúan en concentraciones más altas interrumpiendo las vías metabólicas dentro de los parásitos e inhiben las enzimas metabólicas, incluyendo la malato deshidrogenasa y la fumarato reductasa.

Farmacocinética

Hay poca información sobre la farmacocinética de este compuesto. A diferencia de otros benzimidazoles, el oxfendazol se absorbe fácilmente a través del tracto gastrointestinal. La vida media de eliminación es de unas 7,5 horas en las ovejas y 5,25 horas en las cabras. El oxfendazol absorbido se metaboliza (y viceversa) al compuesto activo, fenbendazol (sulfóxido) y sulfona.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No usar en vacas lecheras en edad reproductiva. Se requiere un tiempo de retiro previo a faena de 7 días cuando se usa la dosis autorizada.

No hay contraindicaciones para el uso de esta droga en equinos, pero se recomienda administrar con cuidado en caballos debilitados o enfermos.

Efectos adversos

Cuando se usa en la forma autorizada, es poco probable que se presenten efectos adversos. Las reacciones de hipersensibilidad secundarias a la liberación de antígenos por parte de los parásitos moribundos son, en teoría, posibles, en particular en dosis altas.

Seguridad en reproducción y lactancia

Es una droga que puede ser usada con seguridad en yeguas preñadas y potrillos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Dosis de hasta 10 veces la recomendada no produjeron efectos adversos en los caballos evaluados. Es poco probable que este compuesto cause importante toxicidad cuando se emplea como único agente.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo oxfendazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ TENICIDAS BROMSALAN (dibromsalan, tribromsalan). El oxfendazol no debe ser usado en forma concurrente con estos agentes; se han registrado abortos en bovinos y muertes en ovinos después del uso de esta combinación.

Posologias

CANINOS:

a) Para Oslerus osleri: 10 mg/kg oral 1 vez por día durante 28 días (Bowman, 2006a).

EQUINOS:

 a) Para parásitos susceptibles: 10 mg/kg oral (Roberson, 1988b; prospecto del producto Benzelmin® - Fort Dodge).

■ BOVINOS

a) Para parásitos susceptibles: 4,5 mg/kg oral o por inyección intrarruminal (sólo al 22,5%). Se puede repetir en 4-6 semanas. La dosis de una suspensión al 9,06% es 2,5 ml/45 kg, oral. La dosis de una suspensión al 22,5% es 1 ml/45 kg oral o por inyección intrarruminal. Véase el prospecto del producto para instrucciones esepecíficas si se administra por vía intrarruminal (Prospecto del producto; Synanthic® 9,06% y 22,5% - Fort Dodge).

PORCINOS:

 a) Para parásitos susceptibles: 3-4,5 mg/kg oral (Roberson, 1988b).

OVINOS:

 a) Para parásitos susceptibles: 5 mg/kg oral (Roberson, 1988b; Brander, Pugh y Bywater, 1982).

CAPRINOS:

 a) Para parásitos susceptibles: 7,5 mg/kg oral (Roberson, 1988b).

Controles

■ Eficacia.

Información al cliente

- No debe ser usado en caballos destinados a consumo.
- Agitar bien la suspensión.

■ Tiempo de retiro previo a faena en bovinos = 7 días; no está aprobado su uso en vacas lecheras en lactación.

Química/Sinónimos

El oxfendazol, un antihelmíntico benzimidazólico, se presenta como un polvo blanco o casi blanco, con un olor característico. Es casi insoluble en agua. El oxfendazol es el metabolito sulfóxido del fenbendazol.

El oxfendazol también puede ser conocido como RS 8858; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante indique lo contrario, el oxfendazol debe ser almacenado a temperatura ambiente y protegido de la luz. Se recomienda desechar cualquier remanente de la suspensión después de 24 horas de haber sido reconstituida.

Formas posológicas/Preparaciones/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Oxfendazol (suspensión oral): 9,06% en 1 L y 4 L. Synanthic® (Fort Dodge); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos de carne y vacas lecheras que no están en edad reproductiva. A la dosis recomendada, el tiempo de retiro previo a faena es 7 días.

Oxfendazol (suspensión oral): suspensión al 22,5% en 500 ml y 1 L. Synnathic® (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su uso en bovinos de carne y vacas lecheras que no estén en edad reproductiva. A la dosis recomendada, el tiempo de retiro previo a faena es 7 días.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

OXIBENDAZOL

Anthelcide EQ®

ANTIPARASITARIO (ANTIHELMÍNTICO)

Consideraciones al recetar

- ▶ Antihelmíntico benzimidazólico usado principalmente en caballos.
- ▶ Contraindicaciones: caballos con extrema debilidad o que padecen cólico, toxemia o enfermedad infecciosa.
- ▶ Efectos adversos: poco probables; son posibles las reacciones de hipersensibilidad.

Usos/Indicaciones

El oxibendazol está indicado (autorizado) para la eliminación de los siguientes parásitos en caballos: grandes parásitos redondos (Parascaris equorum), grandes estróngilos (S. edentatus, S. equinus, S. vulgaris), pequeños estróngilos, estrongiloides y oxiuros (Oxyuris equi).

El oxibendazol se usa también en bovinos, ovinos y cerdos; véase la sección Posologías para más información.

Farmacología/Acciones

Los antiparasitarios benzimidazólicos tienen un amplio espectro de actividad contra varios parásitos internos patógenos. En los parásitos susceptibles, se cree que su mecanismo de acción consiste en interrumpir los sistemas de transporte microtubular, por unión selectiva y daño a la tubulina, lo que impide la polimerización de esta última e inhibe la formación de los microtúbulos. Los benzimidazoles también actúan, en concentraciones más altas, interrumpiendo las vías metabólicas dentro de los helmintos, e inhiben las enzimas metabólicas, incluyendo la malato deshidrogenasa y la fumarato reductasa.

Farmacocinética

No se encontró información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El oxibendazol está contraindicado, según menciona el fabricante, en caballos muy debilitados o en aquellos que padecen cólico, toxemia o enfermedad infecciosa.

Efectos adversos

Cuando se usa en los caballos a la dosis recomendada, es poco probable que se observe algún efecto adverso. Las reacciones de hipersensibilidad secundaria a la liberación de antígenos por parte los parásitos que se están muriendo son, en teoría, posibles, en particular cuando se usan dosis altas.

El oxibendazol en combinación con dietilcarbamacina (Filaribits Plus®) fue implicado como causa de hepatitis periportal en los perros cuando este producto era comercializado (en la década de 1980)

Seguridad en reproducción y lactancia

El oxibendazol se considera seguro en las yeguas preñadas.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Dosis 60 veces superiores a la recomendada no provocaron reacciones adversas en los caballos evaluados. Es poco probable que este compuesto cause una intoxicación importante cuando se usa como único agente en equinos.

Interacciones medicamentosas

No se informaron interacciones significativas.

Posologías

■ EOUINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 10 mg/kg oral: 15 mg/kg oral para los estrongiloides; los caballos alojados en instalaciones en las que es probable la reinfección, deben volver a ser tratados en 6-8 semanas (Prospecto del producto; Anthelcide EO® - Pfizer).
- b) 10 mg/kg oral (Robinson, 1987; Roberson, 1988b).

BOVINOS:

Para parásitos susceptibles:

a) 10-20 mg/kg oral (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

PORCINOS:

Para parásitos susceptibles:

a) 15 mg/kg oral (Roberson, 1988b).

OVINOS:

Para parásitos susceptibles:

a) 10-20 mg/kg oral (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

Controles

■ Eficacia.

Información al cliente

- Proteger la suspensión del congelamiento.
- Agitar bien la suspensión antes de usar.
- No emplear en caballos destinados a consumo.

Química/Sinónimos

El oxibendazol, un antihelmínitco benzimidazólico, se presenta como un polvo blanco, casi insoluble en agua.

Puede también se conoce como: SKF-30310 y Anhelcide EQ® y, en el Reino Unido, por los nombres comerciales: Dio® (Alan Hitchings), Equidin® (Univet), Equitac® (SKF) o Loditac® (SKF).

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante de instrucciones diferentes, el oxibendazol debe ser almacenado a temperatura ambiente; protegerlo del congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Oxibendazol (suspensión): 100 mg/ml (10%) en envases de 3,8 L. *Anthelcide EQ® Suspension* (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en caballos no destinados a consumo.

Oxibendazol (pasta oral): 227 mg/gramo (22,7%) en jeringas de 24 g. *Anthelcide EQ® Paste* (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos no destinados a consumo.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

OXIBUTININA, CLORURO DE

Ditropan®, Oxytrol®

RELAJANTE DEL MÚSCULO LISO GENITOURINARIO

Consideraciones al recetar

- Antiespasmódico urinario que podría ser útil en perros y gatos.
- Cuidado (contraponer riesgos vs beneficios): enfermedades obstructivas del tracto gastrointestinal o atonía intestinal/íleo paralítico, glaucoma de ángulo cerrado, hernia hiatal, cardiopatía (en particular, vinculada con estenosis mitral, arritmias asociadas, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.), miastenia gravis, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, colitis ulcerativa grave, retención urinaria u otras uropatías obstructivas.
- ▶ Efectos adversos: diarrea, constipación, retención urinaria, hipersalivación y sedación.

Usos/Indicaciones

La oxibutinina puede ser útil para el tratamiento adyuvante de la hiperreflexia del detrusor en perros y la inestabilidad del detrusor asociada con el ViLeF gatos.

Farmacología/Acciones

Considerada un antiespasmódico urinario, la oxibutinina tiene efectos antimuscarínicos (como la atropina) y espasmolíticos (como la papaverina) directos sobre el músculo liso. Los efectos espasmolíticos parecen ser más predominantes sobre el músculo detrusor de la vejiga y el intestino delgado y grueso. No tiene efectos apreciables sobre el músculo liso vascular. Estudios llevados a cabo en pacientes con vejiga neurogénica mostraron que la oxibu-

tinina aumenta la capacidad vesical, reduce la frecuencia de las contracciones no inhibidas del músculo detrusor y demora el deseo inicial de orinar. Los efectos fueron más pronunciados en los pacientes con vejiga neurogénica no inhibida que en los pacientes con vejiga neurogénica refleja. En estudios realizados en animales de laboratorio también se observaron efectos de tipo antihistamínico moderado, anestésico local, analgésico leve, midriático muy leve y antisialagogo.

Farmacocinética

La oxibutinina parece ser absorbida rápido y bien a través del tracto gastrointestinal. Estudios llevados a cabo en ratas mostraron que la droga se distribuye en el cerebro, los pulmones, los riñones y el hígado. Si bien no se ha documentado una eliminación característica, parecería que la oxibutinina se metaboliza en el hígado y luego se excreta en la orina. En las personas, la duración de la acción es 6-10 horas después de la administración.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debido a las acciones farmacológicas de la droga, la oxibutinina debe ser usada cuando sus beneficios superen a los riesgos, si se presenta alguna de las siguientes condiciones: enfermedades obstructivas del tracto gastrointestinal o atonía intestinal/íleo paralítico, glaucoma de ángulo cerrado, hernia hiatal, cardiopatía (en particular, vínculadas con estenosis mitral, arritmias asociadas, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.), miastenia gravis, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, colitis ulcerativa grave, retención urinaria u otras uropatías obstructivas.

Efectos adversos

Si bien el uso en los pequeños animales es limitado, se han informado diarrea, constipación, retención de orina, hipersalivación y sedación. Otros efectos adversos registrados en las personas, y que podrían ser vistos en los animales, son principalmente el resultado de los efectos farmacológicos de la droga, incluyendo: desecación de la boca o los ojos, taquicardia, anorexia, vómitos, debilidad o midriasis.

Seguridad en reproducción y lactancia

Si bien la seguridad de su uso durante la gestación no ha sido establecida con firmeza, estudios en varios animales de laboratorio han demostrado la ausencia de efectos teratogénicos asociados con la droga. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si esta droga es excretada en la leche materna. A pesar de que la oxibutinina puede inhibir la lactación, no se han documentado problemas asociados con su uso en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis pueden causar efectos sobre el SNC (por ej., inquietud, excitación, convulsiones), alteraciones cardiovasculares (por ej., hiper o hipotensión, taquicardia, insuficiencia circulatoria), fiebre, náuseas o vómitos. Las sobredosis masivas pueden conducir a parálisis, coma, insuficiencia respiratoria y muerte. El tratamiento de la sobredosis consiste en aplicar las técnicas generales para limitar la absorción de la droga desde el tracto gastrointestinal y los cuidados de sostén que sean requeridos. La

administración intravenosa de fisostigmina puede ser útil. Véase la monografía Atropina para más información sobre el uso de la fisostigmina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo oxibutinina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES ANTICOLINÉRGICOS (por ej., atropina, propantelina, escopolamina, isopropamida, glicopirrolato, hiosciamina, antidepresivos tricíclicos, disopiramida, procainamida, antihistamínicos, etc.) Pueden intensificar los efectos anticolinérgicos de la oxibutinina.
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, etc.). Pueden aumentar los niveles de oxibutinina.
- DEPRESORES DEL SNC. Otras drogas sedantes pueden exacerbar los efectos sedantes de la oxibutinina.
- ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina). Pueden aumentar los niveles de oxibutinina.

Posologías

CANINOS:

Para disminuir la contractilidad de la vejiga (hiperreflexia del detrusor):

- a) 0,2 mg/kg oral cada 8-12 horas; la mayoría de los perros son dosificados a 1,25-3,75 mg (dosis total) cada 12 horas. Los animales juveniles pueden requerir un intervalo de dosificación más prolongado (Lane, 2000).
- b) 1,25-5 mg (dosis total) oral cada 8-12 horas (Bartges,
- c) 2-5 mg (dosis total) oral cada 8-12 horas (Vernau, 2006).

FELINOS:

Para disminuir la contractilidad de la vejiga (hiperreflexia del detrusor):

- a) 0,5-1 mg (dosis total) oral cada 8-12 horas. Los animales juveniles pueden requerir un intervalo de dosificación más prolongado (Lane, 2000).
- b) 0,5-1,25 mg/gato oral cada 8-12 horas (Osborne, Kruger y col., 2000; Bartges, 2003a; Polzin, 2005c).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Química/Sinónimos

El cloruro de oxibutinina, una amina terciaria sintética, se presenta como cristales blancos a blanquecinos; es libremente soluble en agua.

También puede ser conocido como: clorhidrato de oxibutinina, 5058, MJ-4309-1, oxybutynini hydrochloridum, Ditropan® y Oxytrol®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas y la solución oral deben ser almacenadas a temperatura ambiente en envases herméticos. Proteger la solución oral de la luz. Las tabletas tienen una fecha de vencimiento de 4 años después de su elaboración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Oxibutinina, cloruro de (tabletas): 5 mg; Ditropan® (ALZA); (Rx); genérico; (Rx).

Oxibutinina, cloruro de (tabletas de liberación extendida): 5 mg, 10 mg y 15 mg; Ditropan® XL (ALZA); (Rx).

Oxibutinina, cloruro de (jarabe): 1 mg/ml en 473 ml; Ditropan® (ALZA); (Rx).

Oxibutinina, cloruro de (sistemas transdérmicos): 36 mg de oxibutinina liberando 3,9 mg de oxibutinina por día en un sistema de 39 cm2; Oxytrol® (Watson); (Rx).

OXIMORFONA, CLORHIDRATO DE

Numorphan®

AGONISTA OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- Diáceo inyectable empleado para sedación/sujeción, y como analgésico y preanestésico.
- De Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga, diarrea causada por ingestión de un tóxico. Extremo cuidado: enfermedad respiratoria o disfunción respiratoria aguda. Precaución: hipotiroidismo, grave insuficiencia renal (uremia aguda), insuficiencia adrenocortical, pacientes gerontes o muy debilitados, traumas craneanos o aumento de la presión endocraneana y cuadros abdominales agudos (por ej., cólico).
- ▶ Efectos adversos: depresión respiratoria y bradicardia. Disminución de la motilidad gastrointestinal con la resultante constipación. Gatos (dosis altas): ataxia, hiperestesia y cambios de conducta (sin tranquilización concomitante).
- La falta de disponibilidad y el costo son puntos a considerar.
- Sustancia controlada C-II.

Usos/Indicaciones

La oximorfona se usa en los perros y los gatos para sedación/sujeción, analgésico y preanestésico; en ocasiones, se emplea en los caballos como analgésico y agente inductor anestésico. También puede ser usada en porcinos como adyuvante anestésico junto con ketamina/xilacina, y en pequeños roedores como analgésico/anestésico para cirugías menores.

Farmacología/Acciones

Los receptores para los analgésicos opiáceos se encuentran en altas concentraciones en el sistema límbico, la médula espinal, el tálamo, el hipotálamo, el cuerpo estriado y el mesencéfalo. También en tejidos tales como el tracto gastrointestinal, el conducto urinario y otros con músculo liso.

Los agonistas morfinomiméticos (morfina, meperidina, oximorfona) tienen su actividad primaria sobre los receptores mu, con algo de actividad sobre los receptores delta. Los efectos farmacológicos de estos agentes incluyen: analgesia, actividad antitusiva, depresión respiratoria, sedación, emesis, dependencia física y efectos intestinales (constipación/defecación). Los efectos farmacológicos secundarios sobre el SNC son euforia, sedación y confusión; sobre el sistema cardiovascular, bradicardia debido a estimulación vagal central, depresión de los receptores

alfa-adrenérgicos que da lugar a vasodilatación periférica, disminución de la resistencia periférica e inhibición de los barorreceptores, además de hipotensión ortostática y síncope; sobre el sistema urinario, aumento del tono del esfínter vesical que puede inducir retención de orina.

Varias especies pueden exhibir efectos contradictorios por la aplicación de estos agentes. Por ejemplo, los caballos, los bovinos, los cerdos y los gatos pueden desarrollar excitación luego de la inyección de morfina, mientras que los perros pueden defecar después de ella. Estos efectos son contrarios a lo esperado (sedación y constipación). Los perros y las personas pueden desarrollar miosis, mientras que otras especies (en especial, los gatos) pueden mostrar midriasis. Para más información, véase la monografía de cada agente.

La oximorfona es un analgésico aproximadamente 10 veces más potente (sobre la base de peso) que la morfina, aunque tiene menos actividad antitusiva que ésta. En las personas, tiene una mayor tendencia a causar náuseas y vómitos que la morfina, mientras que en los perros parecería ser verdad lo opuesto. A la dosis usual, la oximorfona (como único agente) tiene buenas cualidades sedantes en el perro. Puede ocurrir depresión respiratoria, en especial en pacientes debilitados, neonatos o gerontes. También puede observarse bradicardia, y una leve disminución de la contractilidad cardíaca y la presión sanguínea. Al igual que la morfina, la oximorfona aumenta en un primer momento la frecuencia respiratoria (jadeo en los perros), al mismo tiempo que la oxigenación real puede estar disminuida y los niveles en sangre de CO, pueden estar aumentados en 10 mm Hg o más. La oximorfona puede provocar más jadeo en los perros que la morfina. La motilidad intestinal está disminuida, con el resultante aumento del tiempo de vaciado gástrico. A diferencia de la morfina o la meperidina, la oximorfona no parece causar liberación de histamina cuando es administrada por vía IV, y puede ocasionar menos excitación que la morfina.

Farmacocinética

La oximorfona se absorbe cuando se la da por vías IV, IM, SC o rectal. Aunque también es absorbida cuando se la administra por vía oral, la biodisponibilidad es reducida, probablemente debido a un gran efecto de primer paso. Después de la administración IV, la eficacia analgésica suele presentarse en 3-5 minutos.

Al igual que la morfina, la oximorfona se concentra en los riñones, el hígado y los pulmones; los niveles más bajos son encontrados en el SNC. La oximorfona atraviesa la placenta y es factible que narcotice a los recién nacidos cuando la madre ha recibido la droga antes del parto, aunque este efecto puede ser rápidamente revertido con naloxona.

La droga se metaboliza en el hígado, principalmente por glucuronidación. Debido a que los gatos son deficientes en esta vía metabólica, es probable que la vida media esté prolongada en esta especie. Los riñones excretan el metabolito glucuronidado.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Todos los opiáceos deben ser usados con cautela en los pacientes con hipotiroidismo, grave insuficiencia renal, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), y en animales gerontes o con extrema debilidad. La oximorfona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a los analgésicos narcóticos, en aquellos que están recibiendo un inhibidor de la monoamino oxidasa, o que presentan diarrea causada por la ingestión de toxinas hasta que éstas sean eliminadas del tracto gastrointestinal.

La oximorfona debe ser usada con mucho cuidado en pacientes con trauma craneano, aumento de la presión endocraneana o cuadros abdominales agudos (por ej., cólico), ya que puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico de estos cuadros, y en aquellos que padecen enfermedades respiratorias o disfunción respiratoria aguda (por ej., edema pulmonar secundario a la inhalación de humo).

La oximorfona puede causar bradicardia y, por lo tanto, debe ser utilizada con precaución en los pacientes con bradiarritmias pre-existentes.

Los pacientes neonatos, debilitados o gerontes pueden ser más susceptibles a los efectos de la oximorfona y puede requerir la disminución de la dosis. Los animales con grave enfermedad hepática pueden tener una duración de acción prolongada. Si se usa en gatos a altas dosis, se recomienda administrar la droga junto con un tranquilizante, ya que la oximorfona puede producir cambios de conducta bizarros en esta especie. En los felinos esto también sucede con otros opiáceos, tales como la morfina.

Los analgésicos opiáceos también están contraindicados en los pacientes que han sido picados por escorpiones de las especies Centruroides sculpturatus Ewing y C. gertschi Stahnke, ya que pueden potenciar los venenos.

Efectos adversos

La oximorfona puede provocar depresión respiratoria y bradicardia (véase lo antes expuesto). Cuando se usa en los gatos en dosis altas, puede causar ataxia, hiperestesia y cambios de conducta (sin tranquilización concomitante). Se ha descrito disminución de la motilidad gastrointestinal con la resultante constipación.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de la evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la oximorfona fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

La mayoría de los opioides aparecen en la leche materna, pero los efectos sobre las crías pueden no ser significativos. Han ocurrido síntomas de abstinencia en infantes humanos lactantes cuando se detuvo la administración de un analgésico opiáceo a la madre.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis masivas puede producir una profunda depresión respiratoria y/o del SNC, en la mayoría de las especies. Otros efectos pueden incluir: colapso cardiovascular, hipotermia e hipotonía de los músculos esqueléticos. La naloxona es el agente de elección para el tratamiento de la depresión respiratoria. En caso de sobredosis masiva, quizás necesite repetirse la dosis de naloxona y el animal debe ser controlado de cerca, ya que los efectos de la naloxona algunas veces disminuyen antes de que se alcancen niveles subtóxicos de la oximorfona. El soporte ventilatorio mecánico debe ser considerado en pacientes con grave depresión respiratoria.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo oximorfona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BUTORFANOL, NALBUFINA. Podrían antagonizar los efectos opiáceos.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Es posible observar efectos aditivos sobre el SNC.
- DIURÉTICOS. Los opiáceos pueden disminuir la eficacia en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (por ej., amitraz y, posiblemente, selegilina). Usar cualquier inhibidor de la MAO junto con oximorfona con mucho cuidado, ya que la meperidina (un opiáceo relacionado) está contraindicada en las personas al menos hasta 14 días después de haber recibido un inhibidor de la MAO. Algunas personas han exhibido signos de sobredosis de opiáceos después de haber recibido una dosis terapéutica de meperidina mientras estaban siendo tratadas con un inhibidor de la MAO.
- RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUÉLETICO. La oximorfona puede aumentar los efectos.
- FENOTIACINAS. Algunas fenotiacinas pueden antagonizar los efectos analgésicos y aumentar el riesgo de hipotensión.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc.). La oximorfona puede exacerbar los efectos de los antidepresivos tricíclicos.
- WARFARINA. Los opiáceos pueden potenciar la actividad anticoagulante.

Consideraciones de laboratorio

Dado que pueden aumentar la presión sobre el tracto biliar, los opiáceos pueden incrementar los valores plasmáticos de amilasa y lipasa hasta 24 horas después de su administración.

Posologias

■ CANINOS:

Para la sedación, para procedimientos menores:

- a) Hasta 2 mg/kg IM o IV; en un primer momento, un máximo de 5 mg totales (combinar con acepromacina a 0,05-0,1 mg/kg IM o IV) (Shaw y col., 1986).
- b) 0,05-0,1 mg/kg IV o 0,1-0,2 mg/kg IM o SC (Morgan, 1988). Para analgesia (dolor agudo):
- a) 0,1-0,2 mg/kg IM, IV o SC cada 1-3 horas (Hendrix y Hansen, 2000).
- b) Para los animales con enfermedad cardiovascular: 0,05-0,1 mg/kg IV, IM o SC cada 2-4 horas (Hansen, 2003a).
- c) Administración epidural: 0,05 mg/kg. Puede ser necesario realizar la dilución para hacer una dosificación apropiada. El volumen total a administrar no debe exceder 0,3 ml/kg (Mathews, 1999).
- d) 0,1-0,2 mg/kg IM o SC cada 3-4 horas para el dolor agudo (Gaynor, 2007).
- e) 0,05-0,4 mg/kg IV, IM o SC cada 2-4 horas (Wagner, 2002). Para la premedicación en la anestesia de un perro sano:
- a) 0,1-0,2 mg/kg IM o IV (usada con acepromacina y atropina o glicopirrolato, a menos que estén contraindicados. La dosis de tiopental/tiamilal puede ser disminuida a 2-4 mg/kg cuando se emplea oximorfona a la dosis superior del rango) (Shaw y col., 1986).

Inducción anestésica en perros gerontes o enfermos:

 a) 0,1-0,2 mg/kg IM o IV; incrementar la dosis hasta efecto (administrar alternadamente con diazepam a 0,2-0,5 mg/kg; usar con atropina o glicopirrolato, a menos que esten contraindicados; seguir con halotano, metoxiflurano o isoflurano) (Shaw y col., 1986).

Facilitación de la anestesia inhalatoria sin tiobarbitúricos o ketamina en perros de caza:

 a) Hasta 0,2 mg/kg IV o IM (combinar con acepromacina; usar con atropina o glicopirrolato, a menos que estén contraindicados) (Shaw y col., 1986).

FELINOS:

Para sujeción/sedación, para procedimientos menores:

- a) 0,05 mg/kg IV, SC o IM; puede causar disforia en los gatos sin dolor o con dosis excesiva (Carroll, 1999).
- b) 0,025-0,1 mg/kg IV (debe ser dada con un tranquilizante, por ej., acepromacina a 0,1 mg/kg) (Shaw y col., 1986).
- c) 0,02-0,03 mg/kg IV o IM sola o con otro tranquilizante (Mandsager, 1988).

Como preanestésico/analgésico:

a) 0,1-0,4 mg/kg IV (Shaw y col., 1986).

Como un analgésico (dolor agudo):

- a) 0,05-0,1 mg/kg IM, SC o IV cada 1-3 horas; se recomienda tranquilización concomitante (Hendrix y Hansen, 2000).
- b) Para los animales con enfermedad cardiovascular: 0,05-0,1 mg/kg IV, IM o SC cada 2-4 horas (Hansen, 2003a).
- c) 0,025-0,1 mg/kg IV (IM o SC) cada 2-6 horas (Scherk, 2003a).
- d) 0,02-0,1 mg/kg IV, IM o SC cada 3-4 horas (Wagner, 2002).

HURONES:

a) 0,05-0,2 mg/kg IV o IM 2-4 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 0,2 mg/kg IM cada 2-4 horas (Ivey y Morrisey, 2000)
- b) Anestésico/analgésico para cirugías menores: 0,15 mg/kg IM (para un animal del tamaño de un hámster) (Shaw y col., 1986).
- Hámsteres, gerbos, ratones, ratas, cobayos: 0,2-0,5 mg/kg
 SC o IM cada 6-12 horas para analgesia (Adamcak y Otten, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase I ARCI UCGFS)

Como analgésico:

- a) 0,01-0,02 mg/kg IV (Muir, 1987).
- b) 0,01-0,02 mg/kg IV; hasta 15 mg totales (dividir la dosis en 3-4 aplicaciones y darlas con un intervalo de varios minutos) (Shaw y col., 1986).
- c) 0,02-0,03 mg/kg IM (Robinson, 1987).
- d) 0,015-0,03 mg/kg IV (Thurmon y Benson, 1987).

Inducción anestésica en caballos con compromiso grave:

a) 0,01-0,022 mg/kg IV (después de, aproximadamente, 45 minutos puede ser necesario realizar otra aplicación con 1/3 de la dosis original) (Shaw y col., 1986).

Nota: los narcóticos (la oximorfona incluida) pueden causar excitación del SNC en el caballo. Algunos veterinarios recomiendan el tratamiento previo con acepromacina (0,02-0,04 mg/kg IV) o xilacina (0,3-0,5 mg/kg IV) para reducir los cambios de conducta que pueden causar estas drogas.

Advertencia: los analgésicos narcóticos pueden enmascarar los cambios de conducta y los signos clínicos cardiovasculares asociados con un cólico leve.

■ PORCINOS:

a) Para aumentar la analgesia cuando se la usa con ketamina (2 mg/kg)/xilacina (2 mg/kg): 0,075 mg/kg IV (duración de la anestesia y el decúbito: 20-30 minutos) (Shaw y col., 1986).

Controles

- Frecuencia y profundidad respiratorias.
- Nivel de depresión/excitación del SNC.
- Presión sanguínea (en especial con el uso IV).
- Actividad analgésica.
- Frecuencia cardíaca.

Información al cliente

 Cuando se administra por vía parenteral, este agente debe ser usado en pacientes internados o bajo control profesional directo.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de oximorfona, un narcótico agonista semisintético derivado del fenantreno, se presenta como cristales blancos inodoros o como polvo blanco-blanquecino. Se oscurece cuando es expuesto a la luz. Un gramo de clorhidrato de oximorfona es soluble en 4 ml de agua; es poco soluble en alcohol o éter. El producto inyectable comercializado tiene un pH de 2,7-4,5.

También puede ser conocido como: clorhidrato de 7,8-dihidro-14-hidroximorfinoma o *Numorphan®* y *Opana®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable debe ser almacenado protegiéndolo de la luz y a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar el congelamiento. Los supositorios disponibles en el comercio deben guardarse a una temperatura de 2-15 °C. La oximorfona es físicamente compatible cuando se la mezcla con acepromacina, atropina y glicopirrolato. Es físicamente incompatible cuando se la mezcla con barbitúricos o diazepam.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 1. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA

Oximorfona, clorhidrato de (tabletas): 5 mg y 10 mg; Opana® (Endo Pharmaceuticals); (Rx; C-II).

Oximorfona, clorhidrato de (tabletas de liberación extendida): 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg; *Opana® ER* (Endo Pharmaceuticals); (Rx; C-II).

Oximorfona, clorhidrato de (inyectable): 1 mg/ml en ampollas de 1 ml; *Numorphan*® (Endo Laboratories); (Rx; C-II).

Nota: la oximorfona es una sustancia controlada clase II. Se requiere mantener un registro muy preciso acerca del uso y la disponibilidad de las existencias.

OXITETRACICLINA OXITETRACICLINA, CLORHIDRATO DE

Terramycin®

ANTIBIÓTICO TETRACICLINA

Consideraciones al recetar

- Antibiótico de la clase de las tetraciclinas; si bien en la actualidad hay muchas bacterias resistentes, aún puede ser muy útil para el tratamiento de infecciones causadas por micoplasmas, rickettsias, espiroquetas y clamidias.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad. Extremo cuidado: preñez. Precaución: insuficiencia hepática o renal.
- ▶ Efectos adversos: malestar gastrointestinal, tinción de dientes y huesos, superinfecciones, fotosensibilidad; el uso prolongado puede causar urolitos. GATOS: no toleran bien la droga. CABALLOS: si se estresan pueden presentar diarrea (con el uso oral). RUMIANTES: las dosis altas pueden causar depresión de la microflora ruminal y estasis ruminorreticular. La administración IV rápida de productos no diluidos a base de propilenglicol puede causar hemólisis intravascular y efectos cardiodepresores. Con la administración IM se pueden observar reacciones locales, tinción amarillenta y necrosis en el sitio de inyección.

Usos/Indicaciones

Los productos con oxitetraciclina están aprobados para su uso en perros y gatos (sin embargo, no se conocen productos comercializados), terneros, vacas lecheras no lactantes, bovinos para carne, cerdos, peces y pollos. Para más información, véase la sección Posologías, más adelante.

Farmacología/Acciones

Por lo general, las tetraciclinas actúan como antibióticos bacteriostáticos e inhiben la síntesis proteica por fijación reversible a las subunidades ribosomales 30S de los microorganismos susceptibles, lo que impide la unión del aminoacil ARNtransferencia a los ribosomas mencionados. Se cree también que las tetraciclinas se unen en forma reversible a los ribosomas 50S y alteran, además, la permeabilidad de la membrana citoplasmática en los microorganismos susceptibles. Asimismo, en altas concentraciones, las tetraciclinas pueden inhibir la síntesis proteica en las células mamíferas.

Como clase, las tetraciclinas tienen actividad contra la mayoría de los micoplasmas, espiroquetas (incluyendo al microorganismo causal de la enfermedad de Lyme), clamidias y rickettsias. En relación con las bacterias grampositivas, las tetraciclinas tienen actividad contra algunas cepas de estafilococos y estreptococos, pero la resistencia de estos microorganismos está en aumento. Las bacterias grampositivas que suelen ser cubiertas por las tetraciclinas incluyen: *Actinomyces* spp, *Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens* y tetani, Listeria monocytogenes y Nocardia. Las bacterias gramnegativas contra las que las tetraciclinas tienen actividad in

vitro e in vivo incluyen a Bordetella spp, Brucella, Bartonella, Haemophilus spp, Pasteurella multocida, Shigella y Yersinia pestis. Muchas o la mayoría de las cepas de E.coli, Klebsiella, Bacteroides, Enterobacter, Proteus y Pseudomonas aeruginosa son resistentes a las tetraciclinas. Si bien la mayoría de las cepas de Pseudomonas aeruginosa muestran resistencia in vitro a las tetraciclinas, los compuestos que alcanzan altas concentraciones en orina (por ei, tetraciclina, oxitetraciclina) han sido asociados con cura clínica en perros con infecciones del tracto urinario secundarias a este microorganismo.

La oxitetraciclina y la tetraciclina comparten casi idénticos espectros de acción y patrones de resistencia cruzada. Un disco de susceptibilidad a la tetraciclina suele ser usado para evaluar in vitro la susceptibilidad de la oxitetraciclina.

Farmacocinética

Tanto la oxitetraciclina como la tetraciclina son absorbidas con facilidad después de la administración oral en animales en ayuno. Sus biodisponibilidades son de, aproximadamente, 60-80%. La presencia de alimento o productos lácteos puede disminuir significativamente la absorción de tetraciclina, con reducciones del 50% o más. Después de la administración IM de oxitetraciclina (no de larga acción), el nivel máximo puede ocurrir dentro del lapso de 30 minutos a varias horas, dependiendo del volumen y el sitio de inyección. El producto de larga acción (LA-200®) tiene una absorción significativamente más lenta después de su invección IM.

Las tetraciclinas, como clase, tienen una amplia distribución en el cuerpo, incluyendo corazón, riñones, pulmones, músculos, líquido pleural, secreciones bronquiales, esputo, bilis, saliva, orina, líquidos sinovial y ascítico, y humores acuoso y vítreo. Sólo pequeñas cantidades de tetraciclina y oxitetraciclina son distribuidas en el líquido cefalorraquídeo y pueden no alcanzarse niveles terapéuticos. Si bien todas las tetraciclinas se distribuyen en la próstata y el globo ocular, la doxiciclina o la minociclina penetran mejor en estos y otros tejidos. Las tetraciclinas atraviesasan la placenta, ingresan a la circulación fetal y se distribuyen en la leche. El volumen de distribución de la oxitetraciclina es 2,1 L/kg en los pequeños animales, 1,4 kg/L en los caballos y 0,8 L/kg en los bovinos. La afinidad por las proteínas plasmáticas es 10-40%, aproximadamente, para la oxitetraciclina.

Tanto la oxitetraciclina como la tetraciclina son eliminadas sin cambios, principalmente por filtración glomerular. Los pacientes con deterioro de la función renal pueden tener una vida media de eliminación prolongada y puede acumularse la droga en caso de la dosificación repetida. Estos fármacos parecen no ser metabolizados, pero se excretan por el tracto gastrointestinal a través de vías biliares y no biliares, y pueden inactivarse después de la quelación con la materia fecal. La vida media de eliminación de la oxitetraciclina es, aproximadamente, 4-6 horas en perros y gatos, 4,3-9,7 horas en bovinos, 10,5 horas en caballos, 6,7 horas en cerdos y 3,6 horas en ovinos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La oxitetraciclina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a ella u otras tetraciclinas. Debido a que las tetraciclinas pueden retardar el desarrollo esquelético del feto y colorear los dientes deciduos, sólo deben ser utilizadas en la última mitad de la gestación, cuando los beneficios superan a los riesgos fetales. La oxitetraciclina y la tetraciclina tienen más probabilidades de causar estos efectos que la doxiciclina o la minociclina.

En los pacientes con insuficiencia renal o deterioro de la función hepática, la oxitetraciclina y la tetraciclina deben ser usadas con cautela. Se recomiendan dosis más bajas que lo normal junto con un mayor control de las funciones renal y hepática. Evitar la administración concurrente de otras drogas nefrotóxicas o hepatotóxicas con las tetraciclinas. Controlar los niveles séricos, si se requiere un tratamiento a largo plazo.

Efectos adversos

La oxitetraciclina y la tetraciclina dadas a animales jóvenes pueden causar la coloración amarilla, marrón o gris de los huesos y los dientes. Altas dosis y tratamientos prolongados pueden demorar el desarrollo de los huesos y la cicatrización.

Las tetraciclinas en altos niveles pueden ejercer un efecto antianabólico, el cual puede causar un aumento de la concentración de NUS y/o hepatotoxicidad, en particular en pacientes con disfunción renal preexistente. A medida que la función renal se deteriora como consecuencia del acúmulo de la droga, este efecto puede ser exacerbado.

En los rumiantes, las altas dosis administradas por vía oral pueden causar depresión de la microflora ruminal y estasis ruminorreticular. La inyección intravenosa rápida de productos a base de propilenglicol sin diluir puede causar hemólisis intravascular con la resultante hemoglobinuria. Tales productos también han provocado efectos cardiodepresores cuando fueron administrados a terneras. Cuando se aplican por vía IM es posible observar reacciones locales, tinción amarillenta y necrosis en el sitio de inyección.

En los pequeños animales, las tetraciclinas pueden causar náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Los gatos no toleran muy bien la administración oral de tetracicilina ni de oxitetraciclina, y pueden manifestar signos de cólico, fiebre, pérdida de pelo y depresión. Hay informes que mencionan que la administración por tiempo prolongado de tetraciclina puede causar la formación de urolitos en los perros.

Los caballos que son estresados por una cirugía, anestesia, trauma, etc., pueden manifestar graves diarreas después de recibir tetraciclinas (en especial por vía oral).

El tratamiento con tetraciclina (en especial cuando es prolongado) puede producir un sobrecrecimiento (superinfección) de bacterias u hongos no susceptibles.

Las tetraciclinas también han sido asociadas con reacciones de fotosensibilidad y, rara vez, con hepatotoxicidad o discrasias sanguíneas.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) En un sistema independiente de evaluación de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la oxitetraciclina es clasificada dentro del grupo D. (Contraindicada. Estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

Las tetraciclinas son excretadas en la leche materna. La relación leche:plasma varía entre 0,25 y 1,5. Debido a la posibilidad de importantes reacciones adversas, decidir si se suspende la lactación o la administración de la droga.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Por lo general, las tetraciclinas son bien toleradas después de una sobredosis aguda. Los perros que recibieron más de 400 mg/kg/día oral o 100 mg/kg/día IM no manifestaron ningún signo de intoxicación. Las sobredosis orales tendrían más probabilidades de asociarse con alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia y/o diarrea). Si el paciente desarrolla vómitos o diarrea graves, es necesario controlar el equilibrio hidroelectrolítico y hacer los

remplazos que sean necesarios. Las sobredosificaciones crónicas pueden conducir al acúmulo de la droga y nefrotoxicidad.

Las altas dosis orales dadas a los rumiantes pueden causar depresión de la microflora ruminal y estasis ruminorretircular. La inyección intravenosa rápida de productos a base de propilenglicol sin diluir puede causar hemólisis intravascular, con la resultante hemoglobinuria.

La inyección intravenosa rápida de tetraciclinas ha inducido colapso y arritmias cardíacas en varias especies, presumiblemente debido a la quelación con iones de calcio intravasculares. Grandes cantidades de la droga podrían exacerbar este efecto si se da demasiado rápido por vía IV. Si la droga debe ser administrada rápidamente por esa vía (menos de 5 minutos), algunos veterinarios recomiendan tratar previamente al animal con gluconato de calcio por vía intravenosa.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo oxitetraciclina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ATOVAQUONA. Las tetraciclinas han causado disminución de los niveles de atovaquona.
- ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS o AMINOGLUCÓSIDOS. Las drogas bacteriostáticas, como las tetraciclinas, pueden interferir con la actividad bactericida de las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos; sin embargo, hay algo de controversia acerca de la real importancia clínica de esta interacción.
- DIGOXINA. Las tetraciclinas pueden aumentar la biodisponibilidad de la digoxina en un pequeño porcentaje de personas, promoviendo su toxicidad. Estos efectos pueden persistir durante meses una vez suspendida la administración de la tetraciclina.
- CATIONES DIVALENTES OTRIVALENTES (antiácidos orales, catárticos salinos u otros productos gastrointestinales que contienen cationes de aluminio, calcio, hierro, magnesio, cinc o bismuto). Cuando se las administra por vía oral, las tetraciclinas pueden quelar los cationes divalentes o trivalentes, lo que puede disminuir la absorción de la tetraciclina o de otra droga si contiene estos cationes; se recomienda que todas las tetraciclinas sean administradas por vía oral al menos 1-2 horas antes o después de los productos que contienen esos cationes.
- METOXIFLURANO. Ha ocurrido una nefrotoxicidad fatal en las personas cuando se usó esta droga junto con tetraciclina; no se recomienda el uso concomitante de la oxitetraciclina.
- WARFARINA. Las tetraciclinas pueden deprimir la actividad de la protrombina plasmática y los pacientes bajo tratamiento anticoagulante pueden necesitar un ajuste de la dosis.

Consideraciones de laboratorio

- Las tetraciclinas (no la minociclina) pueden causar falsas elevaciones de los valores de catecolaminas urinarias cuando se usan métodos fluorométricos para la determinación.
- Las tetraciclinas pueden causar falsos positivos en la determinación de glucosa urinaria cuando se emplea el método de sulfato cúprico para la determinación (reactivo de Benedict, Clinitest®), pero esto puede ser provocado por el ácido ascórbico presente en algunas formulaciones parenterales de las tetraciclinas. Las tetraciclinas también causaron resultados falsos negativos en la determinación de glucosa urinaria cuando se usó el método de la glucosa oxidasa (Clinistix®, Tes-Tape®).

Posologías

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para las infecciones sistémicas: 22 mg/kg oral cada 8 horas, durante 7-14 días, o 20 mg/kg IM (usando la formulación de depósito), cada 7 días, según sea necesario (Greene, Hartman y col., 2006).
- b) 20 mg/kg oral cada 8-12 horas; (puede ser administrada con alimento si se presentan alteraciones gastrointestinales; evitar su uso o reducir la dosis en los animales con insuficiencia renal o hepática grave; no emplear en animales jóvenes, preñados o reproductores) (Vaden y Papich, 1995).

FELINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) Para la micoplasmosis hemotrópica: 10-25 mg/kg oral o IV cada 8 horas, durante 5-7 días (Greene, Hartmann y col., 2006).
- b) 20 mg/kg oral cada 8-12 horas; (puede ser administrada con alimento si se presentan alteraciones gastrointestinales; evitar su uso o reducir la dosis en animales con insuficiencia renal o hepática grave; no emplear en animales jóvenes, preñados o reproductores) (Vaden y Papich, 1995).
- c) Para la hemobartonelosis: 16-20 mg/kg oral 3 veces por día, durante 3 semanas (Lissman, 1988).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 15 mg/kg SC o IM cada 8 horas; 15-50 mg oral 1 vez por día; 1 mg/ml en el agua de bebida (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Chinchillas: 50 mg/kg oral cada 12 horas (Hayes, 2000; Adamcak y Otten, 2000).
- c) Gerbos: 10 mg/kg oral cada 8 horas o 20 mg/kg SC cada 24 horas; cobayos: 50 mg/kg oral cada 12 horas; hámsteres: 16 mg/kg SC cada 24 horas; ratones: 10-20 mg/kg oral cada 8 horas; ratas: 10-20 mg/kg oral cada 8 horas o 6-10 mg/kg IM cada 12 horas (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 5-10 mg/kg IM cada 24 horas o 20 mg/kg cada 48-72 horas IM usando la formulación de depósito (*LA®-200*): 2,5-5 mg/kg, IV cada 24 horas; 10-20 mg/kg oral cada 12 horas (Jenkins, 1986).
- b) Para las infecciones del tracto respiratorio: usando un producto de 50 mg/ml: 11 mg/kg IM o SC cada 24 horas o IV cada 12-24 horas; usando un producto de 100 mg/ml: 20 mg/kg IM cada 24 horas; usando un producto de 200 mg/ml (*LA®-200*): 20 mg/kg IM cada 3-4 días.
 - La administración IM o SC debe ser hecha en el cuello y no debe superar los 10 ml por cada sitio de aplicación. La vía IM puede conducir a miositis y formación de abscesos. La inyección IV rápida puede producir colapso. La flebitis es posible con la administración IV (Beech, 1987b).
- c) Para el ántrax: 4,4 mg/kg IM o IV por día. No usar en animales sanos recientemente vacunados contra ántrax, ya que se puede anular el efecto protector de la vacuna.
- d) Para la anaplasmosis bovina:
 - Para el control: al comienzo de la estación del vector dar 6,6-11 mg/kg (si se usa el producto de 50mg/ml o 100 mg/ml) o 20 mg/kg (si se usa la forma de depósito *LA*®-200) cada 21-28 días; continuar hasta 1-2 meses más allá del final de la estación del vector.

Para eliminar el estadio de portador: si se usa el producto de 50mg/ml o 100 mg/ml: 22 mg/kg IM (no superar los 10 ml totales por cada sitio de inyección) o IV (diluida en solución salina) por día, durante 5 días; u 11 mg/kg (igual que antes) durante 10 días. Si se utiliza la forma de depósito (LA®-200): dar 20 mg/kg, por 4 aplicaciones IM profunda en 2 sitios separados, a intervalos de 3 días.

Para el tratamiento de los animales enfermos: es preferible usar la forma de depósito (LA®-200): dar 20 mg/kg 1 vez.

Para la protección temporaria/prolongada en el resto del rodeo: si se usa el producto de 50 mg/ml o 100 mg/ml: 6,6-11 mg/kg IM (no superar los 10 ml totales por cada sitio de inyección) repitiendo a intervalos de 21-28 días, durante toda la temporada del vector, para prolongar la protección. Si se usa la forma de depósito (LA®-200): dar 20 mg/kg IM, igual que antes, y repetir a intervalos de 28 días para prolongar la protección (Richey, 1986).

e) Para la neumonía: si se usan los productos de 50 mg/ml o 100 mg/ml: 11 mg/kg SC 1 vez por día. Cuando se emplea la formulación de depósito (LA®-200): dar 20 mg/kg IM cada 48 horas (Hjerpe, 1986).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Potrillos: 5-10 mg/kg IV cada 12 horas diluido y dado lentamente; o 10-20 mg/kg IV cada 24 horas diluido y dado lentamente. Controlar los valores de creatinina y el análisis de orina (Bentz, 2007).
- b) Droga de elección para la ehrlichiosis granulocítica o monocítica equina: 6,6 mg/kg IV cada 24 horas; para evitar la posible presentación de efectos adversos (temblores musculares, agitación o colapso agudo) diluir al menos en relación 1:1 y dar por vía IV lenta, o administrarla como infusión IV en 500 ml o 1 L de líquidos (Bentz, 2007).
- c) Para la enfermedad de Lyme: 6,6 mg/kg IV 1-2 veces por día (Divers, 1999).
- d) Para la fiebre equina de Potomac (Ehrlichia risticii), en el inicio del curso clínico de la enfermedad: 6,6 mg/kg IV 2 veces por día. En la mayoría de los casos no se requieren más de 5 días de tratamiento.
 - Para la ehrlichiosis granulocítica equina: 7 mg/kg 1 vez por día durante 5-7 días (Madigan y Pusterla, 2000).
- e) Para infusión intrauterina: 1-5 g; usar productos a base de povidona solamente. Hay pocos datos científicos disponibles como para recomendar dosis, volumen a infundir, frecuencia, diluyente, etc. La mayoría de los tratamientos intrauterinos se realizan a diario o día por medio, durante 3-7 días (Perkins, 1999).

PORCINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para el ántrax: 4,4 mg/kg IM o IV por día. No usar en animales sanos que han sido recientemente vacunados contra el ántrax, ya que se pueden anular los efectos protectores de la vacuna (Kaufmann, 1986)
- b) 6-11 mg/kg IV o IM; 10-20 mg/kg oral cada 6 horas (Howard, 1986).
- c) Si se usa el producto de 50 mg/ml o 100 mg/ml: 10 mg/kg IM en un comienzo; luego, 7,5 mg/kg IM 1 vez por día (Baggot, 1983).

OVINOSY CAPRINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para el ántrax: 4,4 mg/kg IM o IV por día. No usarlo en animales sanos recientemente vacunados contra el ántrax, ya que se pueden anular los efectos protectores de la vacuna. (Kaufmann, 1986)
- b) 6-11 mg/kg IV o IM; 10-20 mg/kg oral cada 6 horas (Howard, 1986).

M AVES

Para la clamidiosis (psitacosis):

- a) Usando el producto de 200 mg/ml (LA®-200): 50 mg/kg IM 1 vez cada 3-5 días en aves con enfermedad sospechada o confirmada. Usar junto con otras formas de tetraciclinas. Las inyecciones IM pueden causar graves reacciones tisulares locales (McDonald, 1989).
- b) Usando el producto de 200 mg/ml (LA®-200): 200 mg/kg IM 1 vez por día, durante 3-5 días. Ha dado buen resultado en aves reproductoras para el control de brotes y durante la procreación, cuando se empleó con doxiciclina o clortetraciclina en el agua de bebida (Clubb, 1986).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

a) Para tortugas de agua y tierra: 10 mg/kg oral 1 vez por día, durante 7 días (útil en la estomatitis ulcerativa causada por Vibrio) (Gauvin, 1993).

Controles

- Efectos adversos.
- Eficacia clínica.
- Uso prolongado o pacientes susceptibles: evaluaciones periódicas renales, hepáticas y hematológicas.

Información al cliente

■ Evitar administrar esta droga por vía oral dentro del lapso de 1-2 horas de haber dado al animal alimentos, leche o productos lácteos.

Química/Sinónimos

La oxitetraciclina, un derivado de las tetraciclinas obtenido a partir de Streptomyces rimosus, se presenta como un polvo cristalino amarillo pálido a tostado, muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol. El clorhidrato de oxitetraciclina se presenta como un polvo cristalino higroscópico con gusto amargo, libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol. El clorhidrato de oxitetraciclina inyectable comercializado a 50 mg/ml o 100 mg/ml está disponible en productos a base de propilenglicol o povidona.

La oxitetraciclina también se conoce como: glomicina, hidroxitetraciclina, oxitetracyclinum, riomitsin, terrafungine, Biomycin®, Liquamycin®, Medamycin®, Oxyject®, Oxytet® y Terramycin®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante de instrucciones diferentes, el clorhidrato de oxitetraciclina y los productos con oxitetraciclina deben ser almacenados en envases herméticos resistentes a la acción de la luz, a temperaturas inferiores a 40 °C y preferiblemente a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar el congelamiento.

Por lo general, el clorhidrato de oxitetraciclina es compatible físicamente con la mayoría de los líquidos para infusión IV, incluyendo dextrosa al 5% en agua, cloruro de sodio al 0,9% y solución lactada de Ringer, pero puede ser relativamente inestable en soluciones con un pH >6, en particular en aquellas que contienen calcio. Parecería que este problema se presenta con las formulaciones inyectables para uso veterinario a base de propilenglicol más que con las que tienen povidona. Otras drogas físicamente compatibles con la oxitetraciclina inyectable incluyen: colistimetato sódico, corticotropina, dimenhidrinato, insulina (regular), clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de metildopato, bitartrato de norepinefrina, sulfato de polimixina B, cloruro de potasio, clorhidrato de tetraciclina y complejo vitamínico B con vitamina C.

Las drogas físicamente incompatibles con la oxitetraciclina, aquellas con datos conflictivos, o con una compatibilidad que depende de la concentración o el momento incluyen: sulfato de amikacina, aminofilina, anfotericina B, cloruro/gluconato de calcio, carbenicilina disódica, cefalotina sódica, cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, gluceptato de eritromicina, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, hierro dextrán, meticilina sódico, metohexital sódico, oxacilina sódica, penicilina G potásica/sódica, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico y bicarbonato de sodio. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o un farmacéutico para la obtención de información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación/Tiempo de retiro

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Oxitetraciclina, clorhidrato de (inyectable): 50 mg/ml o 100 mg/ml. Hay muchos productos aprobados con oxitetraciclina que se comercializan con estas concentraciones. Las marcas comerciales para estos productos incluyen: Terramycin®, Liquamycin®, Biomycin® (Bio-Ceutic), Medamycin® (TechAmerica), Biocyl® (Anthony), Oxyject® (Fermenta) y Oxytet® (BI). Algunos productos son para venta bajo receta (Rx), mientras que otros son de venta libre. Dependiendo del producto en cuestión, esta droga puede estar aprobada para su uso en porcinos, bovinos, bovinos para carne, pollos o pavos. Los productos pueden además estar autorizados para su uso IV, IM o SC. Los tiempos de retiro varían en consideración con cada producto; cuando son usados en la forma autorizada, los tiempos de retiro previo a faena son de 15-22 días para bovinos, de 20-26 días para los cerdos y de 5 días para los pollos y pavos. Véase el prospecto del producto empleado para obtener más información.

Oxitetraciclina (base); 200 mg/ml. Producto inyectable en frascos de 100 ml, 250 ml y 500 ml; *Liquamycin® LA-200* (Pfizer); (producto de venta libre o Rx). Aprobado para su uso en porcinos y bovinos. Cuando se emplea en la forma autorizada, el tiempo de retiro previo a faena es 28 días para los cerdos y los bovinos; el tiempo de retiro previo a ordeñe es 96 horas.

Oxitetraciclina (tabletas orales): 250 mg; *Terramycin® Scours Tablets* (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en vacas lecheras no lactantes y bovinos para carne. El tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) es 7 días.

La oxitetraciclina está también disponible como aditivo para alimento, premezclas, productos oftálmicos e intramamarios.

Tolerancia establecida para residuos: tejidos comestibles no cocinados de cerdo, bovinos, salmónidos, siluros y langostas: 0,1 ppm. Riñones no cocinados de pollos y pavos: 3 ppm. Músculo, hígado, grasa o piel no cocinados de pollos y pavos: 1 ppm.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Oxitetraciclina (inyectable): 50 mg/ml o 125 mg/ml (ambos con lidocaína al 2%) en ampollas de 2 ml y frascos multidosis de 10 ml (sólo a 125 mg/ml); *Terramycin*[®] (Roerig/Pfizer); (Rx).

OXITOCINA

Pitocin®

AGENTE HORMONAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Hormona hipotalámica usada para inducir o potenciar las contracciones uterinas en el momento del parto, retención placentaria y metritis posparto, involución uterina después de la corrección manual del útero prolapsado en perras, y agalactia.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, distocia debido a presentación anormal del feto, a menos que se haga la correspondiente corrección. Antes del parto, la oxitocina sólo debe ser usada cuando existe relajación cervical natural o por la administración previa de estrógenos.
- ▶ Tratar la hipoglucemia o la hipocalcemia antes de su uso.
- ▶ Efectos adversos: por lo general, sólo ocurren cuando se usa en pacientes inapropiados o a una dosis demasiado alta.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la oxitocina se ha usado para inducir o potenciar el desarrollo de contracciones uterinas en el parto, y para el tratamiento de la retención placentaria o la metritis posparto, la involución uterina después de la corrección manual del útero prolapsado en perras, y la agalactia.

Farmacología/Acciones

Al incrementar la permeabilidad al sodio en las miofibrillas uterinas, la oxitocina estimula la contracción del útero. El umbral para las contracciones uterinas inducidas por la oxitocina disminuye durante la gestación, en presencia de altos niveles de estrógeno y en los pacientes que ya están en trabajo de parto.

La oxitocina puede facilitar la bajada de la leche, pero no tiene propiedades galactopoyéticas. Si bien la oxitocina sólo tiene mínimas propiedades antidiuréticas, puede ocurrir intoxicación hídrica si se administra demasiado rápido o el volumen de líquidos intravenosos libres de electrólitos es excesivo.

Farmacocinética

La oxitocina se destruye en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, debe ser administrada por vía parenteral. Después de la administración IV, la respuesta uterina se produce casi de inmediato. Posterior a la aplicación IM, el útero responde en un lapso de 3-5 minutos. La duración del efecto en los perros después de la administración IV o IM/SC es de 13 minutos y 20 minutos, respectivamente. Si bien la oxitocina puede ser administrada por vía intranasal, la absorción puede ser errática. La oxitocina se distribuye por todo el líquido extracelular. Se cree que pequeñas cantidades de la droga logran atravesar la placenta y entrar a la circulación fetal.

En las personas, la vida media plasmática de la oxitocina es de 3-5 minutos. En las cabras, este parámetro es de 22 minutos, apro-

ximadamente. La oxitocina se metaboliza rápidamente en el hígado y los riñones, y una enzima circulante (la oxitocinasa) también puede destruir la hormona. Muy pequeñas cantidades de oxitocina son excretadas sin cambios por la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Se considera que la oxitocina está contraindicada en animales con distocia debido a la presentación anormal de los fetos, a menos que se realice la correspondiente corrección previa. Antes del parto, la oxitocina sólo debe ser usada cuando existe relajación del cérvix natural o por la administración previa de estrógenos (nota: la mayoría de los veterinarios evitan usar estrógenos, ya que la relajación natural es un mejor indicador del momento apropiado para inducir las contracciones). La oxitocina también está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga.

Antes de usar la oxitocina, tratar la hipoglucemia o la hipocalcemia, si están presentes.

En las personas, la oxitocina está contraindicada en los pacientes con significativa desproporción cefalopélvica, posiciones fetales desfavorables, en emergencias obstétricas cuando se requiere una intervención quirúrgica, toxemia grave o cuando está contraindicado el pasaje vaginal del feto.

Efectos adversos

Cuando se emplea apropiadamente a dosis razonables, rara vez la oxitocina causa reacciones adversas significativas. La mayoría de los efectos adversos son el resultado del uso de la droga en los individuos inapropiados (es esencial realizar un examen físico adecuado y mantener el control del paciente) o a dosis demasiado altas (véase Sobredosificación). La mayoría de las antiguas recomendaciones posológicas para perros y gatos son ahora obsoletas, ya que se ha probado que las minidosis mejoran la frecuencia de la contractilidad uterina y son menos peligrosas para la hembra (ruptura uterina) y el feto (compromiso placentario). Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con los productos no sintéticos. Las inyecciones en bolo repetidos pueden causar espasmos uterinos y malestar abdominal.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los efectos de una sobredosis sobre el útero dependen del estadio uterino y la posición de los fetos. Pueden presentarse contracciones hipertónicas o tetánicas, conduciendo a un trabajo de parto tumultuoso, ruptura uterina, daño fetal o muerte.

Puede ocurrir una intoxicación hídrica si se infunden dosis elevadas durante un período prolongado, en especial cuando se están administrando por vía intravenosa grandes volúmenes de líquido libre de electrólitos. Los signos clínicos iniciales pueden incluir indiferencia o depresión. Los signos clínicos más graves de intoxicación pueden incluir coma, convulsiones y, eventualmente, la muerte. El tratamiento para la intoxicación hídrica leve consiste en detener la administración de oxitocina y restringir el acceso al agua hasta que se resuelva. Las intoxicaciones graves pueden requerir el uso de diuréticos osmóticos (manitol, urea, dextrosa), con furosemida o sin ella.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la oxitocina está contraindicada en los pacientes con significativa desproporción cefalopélvica, posiciones fetales desfavorables, en emergencias obstétricas en las que se requiere una cirugía, toxemia grave, o cuando el pasaje vaginal del feto está contraindicado. La administración nasal de oxitocina está contraindicada durante la gestación.

No hay indicaciones conocidas para su uso en el primer tercio de gestación, salvo en relación con el aborto espontáneo o inducido. No es de esperar que la oxitocina represente un riesgo de desarrollo de anormalidades fetales cuando se la usa en la forma apropiada.

La oxitocina puede ser encontrada en pequeñas cantidades en la leche materna, pero es poco probable que esto tenga efectos significativos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo oxitocina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- TIOPENTAL. En una persona, se ha documentado que la anestesia con tiopental fue demorada al ser administrada la oxitocina. La importancia clínica de esta interacción no ha sido establecida con firmeza.
- VASCONSTRICTORES. Cuando se emplean al mismo tiempo simpaticomiméticos u otros agentes vasoconstrictores y oxitocina puede producirse una hipertensión posparto. Controlar y tratar si es necesario.

Posologias

CANINOS:

Para aumentar las contracciones uterinas durante el parto:

a) 0,5-3 U SC o IM cada 30-60 minutos; lo mejor es basarse en los resultados de la tocodinamometría (Davidson, 2004b).

Para la inercia uterina, si no hay fetos en el canal de parto, el cérvix está dilatado y se ha descartado la obstrucción de origen fetal o materna:

a) Oxitocina a 5-20 U (según el tamaño del animal) IM o por goteo IV (10 U/L), comenzando con un goteo lento y aumentando la velocidad de goteo hasta lograr contracciones efectivas. Si no hay respuesta a la inyección IM en 30 minutos se puede repetir junto con un goteo IV lento con dextrosa al 10%. Si a los 30 minutos sigue sin haber respuesta, repetir la dosis IM. Algunos textos recomiendan dar gluconato de calcio (2-10 ml IV lento, al mismo tiempo que se controla el registro electrocardiográfico por la posible presentación de bradicardia o arritmias). Si no hay respuesta a este manejo médico, realizar una cesárea (Macintire, 2006e).

Para inducir la bajada de la leche en las perras con adecuada producción láctea y que toleran el amamantamiento:

a) Oxitocina por aerosol nasal (Syntocinon®): 5-10 minutos previo al amamantamiento, 3 veces por día (Loar, 1988).

Para el tratamiento adyuvante de la metritis aguda:

a) Para promover la involución y la evacuación uterina: 0,5-1 U/kg IM; se puede repetir en 1-2 horas. Es menos efectiva si el parto ocurrió varios días antes (Magne, 1986).

Para promover la involución del útero después de la reducción manual de un prolapso uterino:

a) 5-20 U IM (Nelson, 1988).

Para promover la involución del útero después de la reducción manual del prolapso uterino:

a) 5 unidades IM 1 vez (Morgan, 1988).

Para el tratamiento de la inercia uterina primaria:

a) 0,25-1 U SC o IM cada 30-60 minutos; es mejor basarse en los resultados tocodinamométricos (Davidson, 2004b).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 Ratones, ratas gerbos, hámsteres, cobayos y chinchillas: 0,2-3 UI/kg IV, IM o SC (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Para la retención placentaria:

- a) 40-60 U de oxitocina cada 2 horas (a menudo es usada junto con calcio intravenoso) según sea necesario. De valor limitado después de las 48 horas posparto, ya que la sensibilidad uterina se ve reducida (McClary, 1986).
- b) Para reducir la incidencia de la retención placentaria: 20 U IM inmediatamente después del parto, y repetirlo 2-4 horas más tarde (Hameida, Gustafsson y Whitmore, 1986).

Para casos de metritis aguda posparto leve a moderada:

 a) 20 U IM 3-4 veces por día, durante 2-3 días (Hameida, Gustafsson y Whitmore, 1986).

Para el aumento de las contracciones uterinas durante el parto:

- a) 30 U IM; repetir no antes de 30 minutos, si es necesario (Wheaton, 1989).
- b) Para el uso obstétrico en vacas: 100 U IV, IM o SC (Prospecto del producto; *Oxytocin injection -* Anthony Products).

Para la bajada de leche en las vacas:

 a) 10-20 U IV (Prospecto del producto; Oxytocin Injection -Anthony Products).

EQUINOS:

Para aumentar o iniciar las contracciones uterinas durante el parto en las yeguas evaluadas en forma apropiada:

a) Para la inducción: 2,5-5 UI IV, cada 15-20 minutos hasta el nacimiento del potrillo (McCue, 2003a).

Para la evacuación del líquido uterino:

a) 20 UI IV o IM 1-3 veces por día (McCue, 2003a).

Para ayudar a remover las membranas fetales retenidas:

- a) Oxitocina: 30-100 U en 1 L de solución salina normal IV en 30-60 minutos o 10-20 UI IM o 10-40 U en bolo IV (nota: grandes dosis en bolo IV no son recomendadas, ya que pueden causar espasmos uterinos y molestias abdominales) (Perkins, 1999).
- b) Oxitocina: 20 UI IV o IM cada hora, comenzando 2-3 horas después del parto. Repetir según sea necesario (McCue, 2003a).

Para casos de metritis aguda posparto leve a moderada:

 a) 20 U IM, 3-4 veces por día, durante 2-3 días (Hameida, Gustafsson v Whitmore, 1986).

■ PORCINOS:

Para el tratamiento adyuvante del síndrome de agalactia en las marranas:

- a) 30-40 U por animal, en 3-4 horas (Powe, 1986).
- b) 20-50 U IM o 5-10 U IV (Einarsson, 1986).

Para la retención de placenta con atonía uterina:

a) 20-30 U de oxitocina cada 2-3 horas, según sea necesario (con antibióticos de amplio espectro) (McClary, 1986).

Para el aumento de las contracciones uterinas durante el parto:

- a) 10 U IM; repetir no antes de 30 minutos, si es necesario (Wheaton, 1989).
- Para uso obstétrico en las marranas: 30-50 U IV, IM o SC (Prospecto del producto; Oxytocin Injection - Anthony Products).

Para los casos de metritis aguda posparto leve a moderada:

- a) 5-10 U IM 3-4 veces por día, durante 2-3 días (Hameida, Gustafsson y Whitmore, 1986).
- b) 5 U IM; puede ser necesario repetirlo, ya que el efecto puede ser muy corto (30 minutos) (Meredith, 1986).

Para la bajada de leche en las marranas:

 a) 5-20 U IV (Prospecto del producto; Oxytocin Injection -Anthony Products).

OVINOSY CAPRINOS:

Para la retención placentaria en pacientes con atonía uterina:

 a) 10-20 U de oxitocina. De valor limitado después de las 48 horas posparto, ya que la sensibilidad uterina se ve reducida. Si se manifiestan signos de metritis, tratar con antibióticos (McClary, 1986).

Para casos de metritis aguda posparto leve a moderado:

 a) 5-10 U IM 3-4 veces por día, durante 2-3 días (Hameida, Gustafsson y Whitmore, 1986).

Para el control del sangrado cervical y uterino posextracción, después de maniobras internas (por ej., fetotomía):

 a) Cabras: 10-20 U IV; se puede repetir SC en 2 horas (Franklin, 1986a).

AVES:

Como agente uterotónico:

 a) 0,5 UI/kg IM; se puede repetir en 60 minutos (Pollock, 2007b)

Para la expulsión de huevos:

a) 0,01-0,1 ml IM única dosis. Se lo debe administrar junto con vitamina A y calcio (inyectable) (Clubb, 1986).

REPTILES:

Para la ovipostura, en combinación con calcio (glubionato de):

a) Glubionato de calcio (10-50 mg/kg IM, según sea necesario, hasta que los niveles de calcio vuelvan a lo normal o se resuelva la postura de los huevos); oxitocina: 1-10 UI/kg IM. Tener cuidado cuando se dan múltiples inyecciones. No es tan efectivo en lagartijas como en otras especies (Gauvin, 1993).

Para inducir la ovipostura:

a) La dosis varía entre 1 y 30 UI/kg. Una dosis de 10 UI/kg parece ser efectiva en muchos quelonios. Puede tener que ser repetida en varias horas, pero hay riesgo de que se produzca ruptura del oviducto si la cloaca está obstruida o los huevos no pueden pasar por cualquier otra razón (Lewbart, 2001).

Controles

- Contracciones uterinas, estado del cérvix.
- Control fetal, si está disponible y es indicado.

Información al cliente

 La oxitocina sólo debe ser usada por individuos capaces de controlar adecuamente sus efectos.

Química/Sinónimos

La oxitocina, una hormona hipotalámica nonapéptida almacenada en la pituitaria posterior (en los mamíferos), se presenta como un polvo blanco soluble en agua. Las preparaciones comercializadas son muy purificadas y casi no tienen actividad antidiurética o vasopresora cuando se administran a la dosis usual. La potencia de la oxitocina es estandarizada acorde a su actividad vasopresora en pollos y es expresada en unidades pituitaria posterior USP. Una unidad es equivalente a, aproximadamente, 2-2,2 µg de hormona pura.

Las preparaciones comerciales de oxitocina inyectable tienen un pH ajustado con ácido acético a 2,5-4,5 y, por lo general, los frascos multidosis contienen clorobutanol al 0,5% como conservante.

La oxitocina también puede ser conocida como: alfa-hipofamina u oxytocinum y Pitocin®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La oxitocina inyectable debe ser almacenada a temperaturas inferiores a 25 °C, pero no debe ser congelada. Algunos fabricantes recomiendan guardar el producto en la heladera (2-8 °C), aunque se ha demostrado que algunos productos son estables hasta 5 años si se conservan a menos de 26 °C.

La oxitocina es físicamente compatible con la mayoría de los líquidos administrados por vía intravenosa y con las siguientes drogas: succinato sódico de cloranfenicol, bitartrato de metaraminol, sulfato de netilmcina, bicarbonato de sodio, clorhidrato de tetraciclina, tiopental sódico y clorhidrato de verapamilo.

La oxitocina es físicamente incompatible con las siguientes drogas: fibrinolisina, bitartrato de norepinefrina, edisilato de proclorperacina y warfarina sódica. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Oxitocina (invectable): 20 unidades USP/ml en frascos de 10 ml, 30 ml y 100 ml; disponible en genéricos de diversos fabricantes; (Rx). Los productos con oxitocina están autorizados para ser usados en varias especies, incluyendo caballos, bovinos lecheros, bovinos para carne, ovinos, cerdos, gatos y perros. No se ha especificado un tiempo de retiro previo a ordeñe o faena.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Oxitocina (invectable): 10 U/ml en ampollas de 1 ml y frascos de 3 ml y 10 ml; jeringas precargadas de 1 ml (Steri-Dose) y frascos de 1 ml (Steri-Vials); Pitocin® (Monarch); genérico; (Rx).

PAMIDRONATO DISÓDICO

Aredia®

RIFOSFONATO

Consideraciones al recetar

- Bifosfonato usado por vía IV para el tratamiento de la hipercalcemia asociada con la intoxicación por análogos de la vitamina D o cáncer; está siendo investigado para el tratamiento adyuvante de los osteosarcomas.
- Debe ser administrado por vía IV en solución salina durante varias horas.
- Puede causar anormalidades electrolíticas, anemias o toxicidad renal.
- Los costos pueden ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

El pamidronato puede ser útil en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con la intoxicación con vitamina D o la hipercalcemia relacionada con cáncer. Hay una investigación en proceso sobre el uso de esta droga para determinar si tiene utilidad clínica en el tratamiento directo de las "micrometástasis" del osteosarcoma.

Farmacología/Acciones

Los bifosfonatos en niveles terapéuticos inhiben la resorción ósea pero no la mineralización, uniéndose a los cristales de hidroxiapatita. Impiden la actividad osteoclástica e inducen la apoptosis de los osteoclastos. El pamidronato tiene una potencia antirresortiva 100 veces mayor en comparación con el etidronato.

Los bifosfonatos in vitro tienen efectos directos citotóxicos y citostáticos en las líneas celulares de osteosarcoma humano. También pueden tener efectos antiangiogénicos e inhibir la migración celular en ciertos cánceres.

Farmacocinética

Después de la infusión intravenosa en ratas, el 50-60% de la dosis es rápidamente absorbido por el hueso. La captación ósea es más alta en las áreas de rápido recambio esquelético. Los riñones eliminan la droga muy lentamente. La vida media terminal está en el orden de los 300 días en las ratas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El pamidronato está contraindicado en los pacientes hipersensibles a la droga y a cualquier otro bifosfonato. Debe ser usado con cuidado en pacientes con deterioro de la función renal; la droga ha sido asociada con nefrotoxicidad. En las personas, no se ha evaluado en casos con creatinina sérica superior a 5 mg/dl.

Efectos adversos

Durante el tratamiento con pamidronato pueden ocurrir anormalidades electrolíticas. Se ha informado el caso de un perro que desarrolló hipomagnesemia y arritmias después de recibir este medicamento (Kadar, Rush y col., 2004). El pamidronato puede

causar nefrotoxicidad en los perros, pero se piensa que esto se puede minimizar o evitar al infundir la droga durante un tiempo no inferior a las 2 horas. En las personas se ha descrito la presentación de anemia, trombocitopenia y granulocitosis.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las mujeres embarazadas, la FDA clasificó esta droga como categoría *D*. (*Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos*.) El pamidronato ha producido toxicidad materna y embrionaria/fetal en los animales de laboratorio cuando se administró a las dosis terapéuticas empleadas en las personas. Si se va a usar en pacientes veterinarios preñados, se recomienda que el propietario de su consentimiento al respecto, aceptando los riesgos tanto para la madre como para las crías.

Se desconoce si el pamidronato es excretado en la leche. Usar con cuidado en madres en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis de pamidronato puede causar hipocalcemia, incluyendo la manifestación de tetania. Si ello ocurre, tratar con calcio de corta acción por vía intravenosa.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben pamidronato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS QUE AFECTAN EL CALCIO (por ej., furosemida, corticosteroides). Es necesario tener cuidado (realizar los controles correspondientes) cuando se usa al pamidronato junto con otras drogas que puedan afectar el calcio.
- DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., cisplatino, aminoglucósidos). Usar con cuidado por el posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones de laboratorio específicas o que valga la pena considerar.

Posologías

CANINOS:

- a) Para la hipercalcemia refractaria: 1 mg/kg IV dada en un lapso de más de 2 horas en 250 ml de solución salina normal cada 4 semanas (Chun, 2007c).
- b) Para el control de la hipercalcemia: tratar a cada paciente en forma individual y si es posible eliminar la causa subyacente. Si la salina parenteral, la furosemida y los corticoides no resuelven el problema, se podrá considerar el uso de los bifosfonatos para un control más crónico. Pamidronato: 1,3-2 mg/kg en 150 ml de solución salina al 0,9% en una infusión IV durante 2 horas; se puede repetir en 1-3 semanas (Chew, Schenck y col., 2003).
- c) Para el tratamiento de la intoxicación inducida por el colecalciferol: 0,65-2 mg/kg en cloruro de sodio al 0,9% en los días 1 y 4 posingestión (Rumbeiha, Fitzgerald y col., 2000).

- d) Para intentar reducir el dolor óseo asociado con el osteosarcoma en combinación con un AINE: 1-2 mg/kg; diluirlo en 250 ml de cloruro de sodio al 0,9% y administrarlo por infusión IV a ritmo constante en 2 horas, cada 28 días (Fan y de Lorimier, 2003; Fan, de Lorimier y col., 2007).
- e) Para la intoxicación con calcipotrieno: 1,3-2 mg/kg infusión IV lenta. En la mayoría de los casos, 1 sola dosis descenderá los niveles de calcio llevándolos a niveles normales. Se recomienda controlar los niveles de calcio a diario durante al menos 10 días después de haber retornado a lo normal (Gwaltney-Brant, 2003).

FELINOS:

a) Para el control de la hipercalcemia: 1,5-2 mg/kg IV (tomado de un estudio retrospectivo de 2 gatos) (Hostutler, Chew y col., 2005).

Controles

- Función renal (creatinina sérica, etc.) y estado de hidratación; son parámetros que deben ser controlados antes del tratamiento v previo a cada dosis.
- Nivel sérico de calcio, fosfato, magnesio y potasio.
- Hemograma completo; basal y periódico durante el tratamiento.
- Urianálisis

Información al cliente

- El medicamento debe ser administrado en pacientes inter-
- Los clientes deben comprender los costos del medicamento, los cuidados y los controles asociados con su uso.

Ouímica/Sinónimos

El pamidronato disódico, un bifosfonato inhibidor de la resorción de hueso, se presenta como un polvo cristalino blanco soluble en agua y casi insoluble en solventes orgánicos.

El pamidronato también puede ser conocido como: ADP sódico, AHPrBP sódico, GCP-23339A, Aminomux®, Aredia®, Aredronet®, Ostepam® o Pamidran®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

No almacenar a temperaturas superiores a los 30 °C.

Una vez que el polvo liofilizado para invección es reconstituido (10 ml) con agua estéril puede ser guardado en el refrigerador durante 24 horas. Asegurarse de disolver por completo la droga antes de llevar el producto hacia la jeringa.

No mezclar el pamidronato con cualquier líquido intravenoso que contenga calcio (por ej., Ringer). Se recomienda usar una solución IV especial para esto (cloruro de sodio al 0,9% o al 0,45% o dextrosa al 5% en agua), así como también una tubuladura separada.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Pamidronato disódico (infusión IV) (polvo liofilizado para inyección): 30 mg y 90 mg con 470 mg de manitol en los frascos; Aredia® (Novartis); genérico (Sandoz); (Rx).

Pamidronato disódico (inyectable): 3 mg/ml, 6 mg/ml y 9 mg/ml (pueden contener manitol) en frascos de 10 ml; genérico; (Rx).

PANCRELIPASA

Viokase®

ENZIMAS PANCREÁTICAS

Consideraciones al recetar

- ▶ Enzimas pancreáticas usadas para tratar la deficiencia de enzimas pancreáticas exocrinas o para evaluar la insuficiencia pancreática secundaria a una pancreatitis crónica.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a los productos porcinos.
- ▶ Efectos adversos: las dosis altas pueden causar malestar gastrointestinal.
- ▶ Evitar la inhalación del polvo; puede causar irritación cutánea; lavarse las manos si hay contacto.

Usos/Indicaciones

La pancrelipasa se usa para tratar a pacientes con deficiencia de enzimas pancreáticas exocrinas. También puede ser usada en un intento por evaluar la insuficiencia pancreática secundaria a una pancreatitis crónica.

Farmacología/Acciones

Las enzimas presentes en la pancrelipasa ayudan a digerir y absorber grasas, proteínas y carbohidratos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los productos con pancrelipasa están contraindicados en los animales que son hipersensibles a las proteínas porcinas.

No inhalar el polvo o podría ocurrir irritación bronquial/pulmonar. Evitar el contacto con las membranas mucosas o la piel.

Efectos adversos

Altas dosis pueden provocar malestar gastrointestinal (diarrea, espasmos intestinales, náuseas). El concentrado de enzimas pancreáticas puede causar úlceras orales o esofágicas; posterior a la administración del producto, el animal debe ingerir comida o agua.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Es poco probable que estas enzimas sean excretadas en la leche materna o representen un riesgo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede causar diarrea u otro tipo de alteración intestinal. Los efectos son temporarios; tratar reduciendo la dosis y dando tratamiento de sostén, si la diarrea es grave.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben pancrelipasa, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS (hidróxido de magnesio, carbonato de calcio). Pueden disminuir la efectividadde la pancrelipasa.
- CIMETIDINA (u otros antagonistas H₂). Puede aumentar la cantidad de pancrelipasa que alcanza el duodeno.

Posologías

CANINOS:

Para la insuficiencia pancreática exocrina:

- a) 1-1,5 cucharada de té con cada comida (mezclada con el alimento). Mezclar el polvo cuidadosamente con el alimento y permitir que repose 15-20 minutos antes de administrarlo. La dosis debe ser ajustada según sea necesario. Los mejores resultados suelen ser obtenidos dando pequeñas cantidades de alimento con mucha frecuencia (al menos 3 veces por día) (Prospecto del producto; Viokase®-V Powder Fort Dodge).
- b) ½ a 2 cucharadas de té, oral, con cada comida (Williams, 2000).
- c) 1-2 cucharadas de té de polvo o tabletas sin cubierta entérica finamente aplastadas colocadas en cada una de las 2 comidas balanceadas diarias del canino. No es necesario incubar la preparación enzimática antes de administrar el alimento. Diseñar el esquema de dosificación en forma individual para mantener un peso corporal óptimo (Bunch, 2003).
- d) La dosis de mantenimiento suele ser 1 cucharada de té por comida (Westermarck, Wilberg y col., 2005).

FELINOS:

Nota: los gatos suelen "odiar" el sabor del polvo y pueden ser dosificados con mayor facilidad usando formulaciones sólidas (tabletas con cubierta entérica o cápsulas preparadas con polvo o tabletas molidas). Si se usan estos productos, asegurarse de que el gato ingiera agua o comida después de consumirlos, para así reducir el riesgo de daño esofágico. También se ha informado que algunos gatos comerán alimento mezclado con alguna marca comercial del polvo veterinario y rechazarán otros.

Para la insuficiencia pancreática exocrina:

- a) 0,5-0,75 cucharada de té mezclada con cada comida. Mezclar por completo con el alimento y dejar en reposo 15 a 20 minutos antes de ofrecer. La dosis debe ser ajustada según sea necesario. Los mejores resultados se obtienen dando pequeñas cantidades de alimento con frecuencia (al menos 3 veces por día) (Prospecto del producto; Viokase®-V Powder - Fort Dodge).
- b) Una cucharada de té de polvo o tabletas sin cobertura entérica aplastadas en cada una de las 2 comidas de ración balanceada. Los gatos que rechazan comer el alimento medicado con el polvo pueden recibir cápsulas llenas con él o tabletas sin cobertura entérica aplastadas. No es necesario incubar la preparación con enzimas antes de administrarla. Diseñar el esquema de dosificación adecuado a cada animal para mantener un peso corporal óptimo (Bunch, 2003).
- c) 0,5 cucharada de té de polvo por comida (Westermarck, Wiberg y col., 2005).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Conejos: para los tricobezoares gástricos: 1 cucharada de té (5 ml) de polvo de pancrelipasa más 3 cucharadas de té (15 ml) de yogur; dejar reposar 15 minutos y dar 2-3 ml, oral, cada 12 horas. Eficacia cuestionable para la eliminación de las "bolas pilosas", pero podría ayudar a disolver la matriz proteica que rodea el pelo (Ivey y Morrisey, 2000).

AVES:

Para la insuficiencia pancreática exocrina (usada en las aves que presentan polifagia, defecan semillas enteras y presentan un vaciamiento lento del buche):

a) 1/8 cucharada de té por kg. Mezclar con alimento humedecido y administrar por sonda forzada. Incubar la mezcla con alimento durante 15 minutos previo a la administración (forzada) (Clubb, 1986).

Controles

- Peso del animal.
- Consistencia de las heces, frecuencia de defecación.

Información al cliente

- El polvo que queda espolvoreado sobre las manos debe lavarse o se podrá producir irritación cutánea; no permitir que contacte con los ojos.
- Evitar la inhalación de polvo; causa irritación de las membranas mucosas y puede dar inicio a ataques asmáticos en los individuos susceptibles.

Química/Sinónimos

La pancrelipasa contiene enzimas pancreáticas, principalmente lipasa, pero también amilasa y proteasa, y se obtiene a partir del páncreas de cerdo. Cada miligramo de pancrelipasa contiene no menos de 24 unidades USP de actividad lipasa, no menos de 100 unidades USP de actividad proteasa y no menos de 100 unidades USP de actividad amilasa. Cuando se compara sobre la base de peso, la pancrelipasa tiene al menos hasta 4 veces el contenido de tripsina y amilasa de la pancreatina y al menos 12 veces la actividad lipolítica de ésta.

La pancrelipasa también puede ser conocida como: pancrelipase, Epizyme®, Panakare®, Pancrepowder Plus®, Pancreved®, Pancrezyme® y Viokase®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante recomiende lo contrario, almacenar a temperatura ambiente en un lugar seco y en envases herméticos. Cuando se presentan cantidades mayores a cantidades traza, los ácidos inactivarán la pancrelipasa.

Formas posológicas/Estado de aprobación

Nota: hay varias formulaciones (tanto humanas como veterinarias) que contienen pancrelipasa, que incluyen cápsulas orales, cápsulas orales de liberación demorada, tabletas y tabletas de liberación demorada. La mayoría de los veterinarios de pequeños animales creen que el polvo oral es el más efectivo en los perros.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Pancrelipasa en polvo, que contiene (aproximadamente) por cada cucharada de té (2,8 g) 71.400 unidades de lipasa; 388.000 unidades de proteasa; 460.000 unidades de amilasa. Disponible en envases con 240 mg. Viokase®-V Powder (Fort Dodge); Pancrezyme® Powder (Virbac); Pancrepowder Plus® (Butler), Pancreved Powder (Vedco), Epizyme® Powder (V.E.T.), Panakare® Plus Powder (Neogen); (Rx). Autorizado para su uso en perros y gatos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hay cápsulas, tabletas y polvo que contienen lipasa, proteasa y amilasa en varias unidades para consumo humano, comercializados por muchos proveedores.

PANCURONIO, **BROMURO DE**

Pavulon®

BLOQUEANTE NEUROMUSCULAR NO DESPOLARIZANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Bloqueante neuromuscular no despolarizante usado como adyuvante de la anestesia general.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida. Extremo cuidado en miastenia gravis.
- ▶ Cuidado ante disfunción renal, enfermedad hepática o biliar, y en pacientes en los que las taquicardias pueden ser perjudiciales.
- ▶ No tiene acción analgésica ni sedante/anestésica.
- ▶ Efectos adversos: ligera elevación en la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, hipersalivación (si no es tratado previamente con un anticolinérgico), debilidad muscular prolongada o profunda y depresión respiratoria. En muy pocas ocasiones, se produce liberación de histamina, lo que conducirá a una reacción de hipersensibilidad.
- Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El pancuronio está indicado como adyuvante de la anestesia general para producir relajación muscular durante las cirugías o ventilación mecánica, y para facilitar la intubación endotraqueal.

Farmacología/Acciones

El pancuronio es un bloqueante neuromuscular no despolarizante que actúa por unión competitiva a los receptores colinérgicos en la placa motora terminal, inhibiendo los efectos de la acetilcolina. Se lo considera 5 veces más potente que la d-tubocurarina y 1/3 la del vecuronio (algunas referencias indican que el pancuronio es equipotente con el vecuronio en los animales). Tiene poco efecto sobre el aparato cardiovascular más allá de un ligero aumento de la frecuencia cardíaca, y solo rara vez causa liberación de histamina.

Farmacocinética

Después de la administración intravenosa, la relajación muscular suficiente para permitir la intubación endotraqueal se produce, en la mayoría de los casos, en 2-3 minutos, pero depende de la dosis administrada. La duración de la acción puede persistir 30-45 minutos pero, nuevamente, depende de la dosis. Dosis adicionales pueden aumentar ligeramente la magnitud del bloqueo y aumentará en forma significativa la duración de la acción.

En las personas, el pancuronio tiene una afinidad por las proteínas plasmáticas del 87% pero puede ser usado en pacientes hipoalbuminémicos. La actividad no es sustancialmente afectada por el pH plasmático o los niveles de dióxido de carbono.

La vida media en las personas varía entre 90 y 161 minutos. Aproximadamente, el 40% de la droga se excreta sin cambios por los riñones. El resto se excreta en la bilis (11%) o se metaboliza en el hígado. En los pacientes con insuficiencia renal, las vidas medias plasmáticas se duplican; el atracurio puede ser una mejor elección para estos pacientes.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El pancuronio está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debe ser usado con cuidado en aquellos con disfunción renal y en los que las taquicardias podrían ser perjudiciales. Puede ser necesario usar dosis bajas en los pacientes con enfermedad hepática o biliar. El pancuronio no tiene acciones analgésicas o sedantes/anestésicas. En los pacientes con miastenia gravis, los bloqueantes neuromusculares deben ser usados con extremo cuidado, si es que deben usarse.

Efectos adversos

Las reacciones adversas vistas con el pancuronio incluyen: ligeras elevaciones de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, hipersalivación (si no se administró previamente un anticolinérgico), erupciones cutáneas (humanos) y depresión respiratoria. Muy rara vez, el pancuronio causará una importante liberación de histamina con la resultante reacción de hipersensibilidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Se desconoce si estas drogas se excretan en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El control de la respuesta de contracción muscular ante la estimulación nerviosa periférica puede minimizar las posibilidades de sobredosis. Las sobredosis aumentan los riesgos de desarrollo de hipotensión y liberación de histamina como así también la duración prolongada del bloqueo muscular.

Más allá del tratamiento conservador (ventilación mecánica, oxigenoterapia, líquidos, etc.) la reversión del bloqueo puede ser llevada a cabo por medio de la administración de un agente anticolinesterasa (edrofonio, fisostigmina o neostigmina) junto con un anticolinérgico (atropina o glicopirrolato). Una dosis sugerida para la neostigmina es 0,06 mg/kg IV después de la administración de atropina a 0,02 mg/kg IV.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben pancuronio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AZATIOPRINA. Puede revertir los efectos bloqueantes neuromusculares del pancuronio.
- AMINOGLUCÓSIDOS (gentamicina, etc.). Pueden aumentar la actividad bloqueante neuromuscular del pancuronio.
- LINCOSAMIDAS (clindamicina, etc.). Pueden aumentar la actividad bloqueante neuromuscular del pancuronio.
- SULFATO O CLORHIDRATO DE MAGNESIO. Pueden aumentar la actividad bloqueante neuromuscular del pancuronio.
- QUINIDINA. Puede aumentar la actividad bloqueante neuromuscular del pancuronio.

- SUCCINILCOLINA. Otros relajantes musculares pueden causar un efecto sinérgico o antagónico. La succinilcolina puede acelerar el inicio de acción y aumentar la acción bloqueante neuromuscular del pancuronio. No dar pancuronio hasta que los efectos de la succinilcolina hayan desaparecido.
- TEOFILINA. Puede inhibir o revertir la acción bloqueante neuromuscular del pancuronio y es factible que induzca arritmias.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., clomipramina, amitriptilina). Aumenta el riesgo de arritmias cardíacas cuando se usan con halotano.

Posologías

CANINOS:

- a) Como un paralizante durante la ventilación mecánica: 0,05-0,1 mg/kg IV; dura 1 hora; también se debe dar sedación (Carr, 2003).
- b) 0,044-0,11 mg/kg IV; en un comienzo usar la dosis más alta; si es necesario repetir la administración, usar las dosis más bajas (Mandsager, 1988).
- c) En ocasiones, cuando el mantenimiento de la anestesia por vía IV o con técnicas regionales no es adecuado para evitar los movimientos espontáneos, y el agregado de un anestésico inhalado provoca una grave hipotensión (no corregida con fluidoterapia): 0,02-0,04 mg/kg, IV, proveen 30-45 minutos de relajación muscular (Day, 2005).

FELINOS:

 a) 0,044-0,11 mg/kg, IV; en un comienzo, usar la dosis más alta; si se requiere repetir la administración, usar las dosis más bajas (Mandsager, 1988).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Conejos: 0,1 mg/kg, IV (Ivey y Morrisey, 2000).

PORCINOS:

a) 0,11 mg/kg, IV (Muir).

Controles

- Nivel de bloqueo neuromuscular.
- Frecuencia cardíaca.

Información al cliente

■ Esta droga sólo debe ser usada por profesionales familiarizados con el uso de bloqueantes neuromusculares en un lugar donde pueda realizarse el soporte ventilatorio adecuado.

Química/Sinónimos

El bromuro de pancuronio, un bloqueante neuromuscular no despolarizante sintético, es un polvo fino higroscópico, blanco, inodoro y con sabor amargo. Tiene un punto de fusión de 215 °C y un gramo es soluble en 100 ml de agua; es muy soluble en alcohol. El ácido acético se usa para ajustar el producto inyectable comercial a un pH aproximado de 4.

El bromuro de pancuronio también puede ser conocido como: NA-97, Org-NA-97 o pancuronii bromidum.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El pancuronio inyectable debe ser almacenado en la heladera (2-8 °C) pero, según el fabricante, es estable durante 6 meses a temperatura ambiente.

No almacenar el pancuronio en jeringas ni envases de plástico, ya que puede ser adsorbido a las superficies plásticas. No obstante, puede administrarse en jeringas plásticas.

Se recomienda que el pancuronio no sea mezclado con barbitúricos, ya que puede formarse un precipitado, aunque hay datos conflictivos al respecto. No se observó ningún precipitado cuando el pancuronio se mezcló con succinilcolina, meperidina, neostigmina, galamina, tubocurarina o prometacina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Pancuronio, bromuro de (inyectable): 1 mg/ml en frascos de 10 ml; 2 mg/ml en ampollas de 2 ml y 5 ml; genérico; (Rx).

PANTOPRAZOL

Protonix®, Pantoloc®

INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor de la bomba de protones, similar al omeprazol; también disponible en formulación IV.
- Puede ser útil para el tratamiento o la prevención de las patologías relacionadas con el ácido gástrico en perros, gatos, potrillos y camélidos.
- Hay poca investigación y experiencia en medicina veterinaria, en particular cuando se lo compara con el omeprazol.
- ▶ Parece ser bien tolerado.

Usos/Indicaciones

El pantoprazol puede ser útil para el tratamiento o la prevención de las patologías relacionadas con el ácido gástrico en perros, gatos, potrillos y camélidos, en particular cuando se prefiere la vía intravenosa. El pantoprazol está disponible tanto para uso IV como en tabletas para uso oral (de liberación demorada). Un estudio (Bersenas, Mathews y col., 2005) realizado con perros en el que se compararon los efectos sobre el pH gástrico del pantoprazol intravenoso con el omeprazol por vía oral, ranitidina intravenosa y famotidina intravenosa, se encontró que a las dosis usadas, el pantoprazol fue más efectivo que la ranitidina pero similar a la famotidina, y que el omeprazol oral fue más efectivo para el mantenimiento del pH gástrico por encima de 3 durante un período más prolongado que el pantoprazol.

Éste reduce en forma directa el recuento in vitro de *H. pylori* y es usado en algunos protocolos terapéuticos contra esta bacteria en las personas.

Farmacología

El pantoprazol es un benzimidazol sustituido, similar al omperazol y a otros inhibidores de la bomba de protones. En la superficie secretoria de las células parietales gástricas, el pantoprazol forma una unión covalente en dos sitios del sistema enzimático H⁺/K⁺ ATPasa (bomba de protones). Allí, inhibe el transporte de iones hidrógeno dentro del estómago. El pantoprazol reduce la secreción de ácido gástrico tanto en condiciones basales como en las estimuladas.

Farmacocinética

No se encontró información específica sobre la farmacocinética del pantoprazol en perros y gatos. En los potrillos neonatos, la

administración intragástrica del pantoprazol tuvo una biodisponibilidad del 41% y la droga se detectó en plasma a los 5 minutos de ser administrada. Después de la administración intragástrica o intravenosa, el pH gástrico promedio horario aumentó durante 2-24 horas en comparación con los potrillos no tratados; sin embargo, la administración IV provocó un aumento del pH significativamente mayor que la intragástrica, presumiblemente debido a la baja biodisponibilidad gastrointestinal (Ryan, Sanchez y col., 2005).

En las personas, es rápidamente absorbido después de la administración oral, con una biodisponibilidad del 77%. La presencia de alimento puede reducir la velocidad de absorción, pero no parece afectar su extensión. En promedio, el 51% de la secreción de ácido gástrico está inhibido a las 2,5 horas después de dar 1 sola dosis y el 85% estará inhibido después del 7º día de una administración diaria. Tiene una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (98%), principalmente por la albúmina. La droga se metaboliza en el hígado, sobre todo por las isoenzimas CYP2C19. Las isoenzimas CYP3A4, 2D6, 2C9 o 1A2 son componentes menores en la biotransformación del pantoprazol.

El pantoprazol no parece afectar clínicamente (ni inducir ni inhibir) el metabolismo de otras drogas al usar estas isoenzimas para su biotransformación. Los metabolitos del pantoprazol no parecen tener actividad farmacológica. La vida media de eliminación, tanto para la administración por vía oral como por IV es, aproximadamente, de 1 hora pero la acción farmacológica de la droga puede persistir durante 24 horas o más, presumiblemente debido a la unión irreversible al sitio receptor. Alrededor del 71% de una dosis se excreta como metabolitos en la orina y el resto en las heces como metabolitos y droga sin absorber.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El pantoprazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a otros benzimidazoles sustituidos.

El pantoprazol dado por vía parenteral debe ser administrado por vía IV; no darlo IM ni SC. El producto invectable reconstituido (4 mg/ml) debe ser administrado por vía intravenosa en no menos de 2 minutos.

Efectos adversos

El uso ha sido limitado a los pequeños animales y el perfil de efectos adversos no está bien establecido; sin embargo, la droga parece ser bien tolerada.

En las personas, los efectos adversos vistos con más frecuencia son diarrea y dolor de cabeza. La hiperglucemia ha sido descrita en alrededor del 1% de los pacientes. Los inhibidores de la bomba de protones han sido asociados con un aumento del riesgo de desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad en humanos. Las reacciones en el sitio de inyección (tromboflebitis, abscesos) se produjeron después de la administración IV.

Seguridad en reproducción y lactancia

Cuando el pantoprazol fue administrado en ratas y en conejos en dosis 98 veces y 16 veces, respectivamente, superiores a las recomendadas en las personas, no afectó la fertilidad ni tuvo efectos teratogénicos. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

El pantoprazol y sus metabolitos han sido detectados en la leche, pero el uso de esta droga debe ser relativamente seguro en pacientes veterinarios en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible. Una sola dosis de 887 mg/kg fue letal en los perros. Los signos de toxicidad aguda incluyeron: ataxia, hipoactividad v temblores musculares. En las personas, sobredosis orales de hasta 600 mg no presentaron efectos adversos. Ante una gran sobredosis, se recomienda contactar con un centro de control de intoxicación animal para recibir pautas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben pantoprazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS QUE REQUIEREN UN PH GÁSTRICO BAJO PARA SU ÓPTIMA ABSORCIÓN (por ej., ketoconazol, itraconazol, hierro, ésteres de ampicilina). El pantoprazol puede disminuir la absorción de la droga.
- SUCRALFATO. Puede disminuir la biodisponibilidad del pantoprazol administrado por vía oral.
- WARFARINA. El pantoprazol puede aumentar el efecto anticoagulante.

Consideraciones de laboratorio

■ Aunque no es probable que sea importante para los pacientes veterinarios, el pantoprazol puede causar resultados falsos positivos en la exploración urinaria del tetrahidrocanabinol.

Posologías

CANINOSY FELINOS:

a) Perros: para el tratamiento intravenoso de la enfermedad mucosal relacionada con el estrés: 0,7-1 mg/kg IV, 1 vez por día (Bateman, 2003).

EOUINOS:

a) Para la supresión de ácido gástrico en potrillos neonatos: 1,5 mg/kg, IV, 1 vez por día. Nota: datos tomados de un estudio experimental que evaluó la farmacocinética y la farmacodinámica en potrillos neonatos normales. Se requieren más estudios que investiguen su uso en pacientes con enfermedad crítica (Ryan, Sanchez y col., 2005).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos (vómitos, diarrea, reacciones en el sitio de inyección si se usa la vía IV).

Información al cliente

- Las tabletas deben darse enteras; no partirlas ni aplastarlas.
- Si el paciente desarrolla diarrea hemorrágica, heces alquitranadas o vómitos hemorrágicos, contactar al veterinario de inme-
- Contactar al veterinario, si los vómitos o la diarrea persisten o son graves.

Química/Sinónimos

El pantoprazol sódico sesquihidrato se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino y es racémico. Es libremente soluble en agua y muy poco soluble en fosfato neutralizado a pH 7,4. La estabilidad de las soluciones acuosas depende del pH. A temperatura ambiente, las soluciones con pH 5 son estables durante unas 3 horas; a pH 7,8, es de 220 horas.

El pantoprazol también puede ser conocido como BY-1023 o SKF-96022. Las marcas comerciales incluyen: *Controloc*®, *Pantoloc*®, *Zurcal*®, *Pantozol*®, *Pantop*®, *Protonix*®, *Protium*®, *Somac-MA*® y muchas otras.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de liberación demorada deben ser almacenadas a 15-30 °C.

El polvo para inyección debe almacenarse protegido de la luz y mantenido a 20-25 °C; los traslados se permiten a 15-30 °C. Para una infusión IV de 2 minutos, reconstituir con 10 ml de cloruro de sodio al 0,9% inyectable. Para preparar la inyección para una infusión IV de 15 minutos, reconstituir con 10 ml de cloruro de sodio al 0,9% y luego volver a diluir con 100 ml de dextrosa al 5% en agua, cloruro de sodio al 0,9% o solución lactada de Ringer, para legar a una concentración final de, aproximadamente, 0,4 mg/ml. Las soluciones reconstituidas (en 10 ml) son estables hasta 2 horas a temperatura ambiente. Si son más diluidas (para la infusión en 15 minutos), serán estables hasta 22 horas a temperatura ambiente. Las soluciones reconstituidas no necesitan ser protegidas contra la acción de la luz. No congelar. No usar la solución IV si se colorea o se ven precipitados; si estos cambios se observan mientras se hace la infusión, detenerla de inmediato.

El pantoprazol inyectable **no es compatible** con midazolam y puede no ser compatible con soluciones que contengan cinc.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 5. Véase el Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Pantoprazol sódico (tabletas de liberación demorada): 20 mg (como base) y 40 mg (como base); *Protonix*® (Wyeth-Ayerst); (Rx).

Pantoprazol en polvo (congelado y desecado para inyección): 40 mg (como base)/ por frasco; *Protonix I.V.*® (Weyth-Ayerst); (Rx).

PAREGÓRICO

Tintura de Opio Alcanforada

OPIÁCEO ANTIDIARREICO

Consideraciones al recetar

- Opiáceo modificador de la motilidad gastrointestinal indicado para la diarrea.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a los analgésicos narcóticos, pacientes que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa, diarrea causada por la ingestión de toxinas (hasta que hayan sido eliminadas del tracto gastrointestinal).
- ▶ Cuidado: enfermedad respiratoria, encefalopatía hepática, hipotiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), traumas craneanos o aumento de la presión endocraneana, cuadros abdominales agudos (por ej., cólico) y en pacientes gerontes o debilitados.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: constipación, timpanismo y sedación; es posible observar íleo paralítico, megacolon tóxico, pancreatitis y efectos neurológicos centrales. GATOS: su uso es controvertido y pueden exhibir conducta excitatoria. CABALLOS: ante una infección bacteriana gastrointestinal puede retardar la desaparición de los microbios presentes en las heces y prolongar el estado febril.
- Dosificar con cuidado a los pequeños animales; no confundir con la tintura de opio.
- ▶ El paregórico es una sustancia controlada clase III.

Usos/Indicaciones

En ocasiones, el paregórico es un modificador de la motilidad en los animales con diarrea. El uso de opiáceos como antidiarreicos en gatos es controvertido y muchos clínicos no los recomiendan.

Farmacología/Acciones

Entre sus otras acciones, los opiáceos inhiben la motilidad y la excesiva propulsión gastrointestinales. También disminuyen la secreción intestinal inducida por la toxina del cólera, la prostaglandina $\rm E_2$ y las diarreas causadas por factores en los cuales el calcio es el segundo mensajero (mediado por AMP/GMP no cíclicas). Los opiáceos también pueden aumentar la absorción mucosa.

Farmacocinética

La morfina en el paregórico se absorbe en forma variable desde el tracto gastrointestinal. Es rápidamente metabolizada en el hígado y los niveles séricos son considerados inferiores que cuando se administra morfina por vía parenteral.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Todos los opiáceos deben ser usados con cuidado en los pacientes con hipotiroidismo, grave insuficiencia renal, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), en gerontes o en animales con extrema debilidad. Los opiáceos antidiarreicos están contraindicados en casos en los que el paciente es hipersensible a los anal-

gésicos narcóticos, reciben un inhibidor de la monoamino oxidasa (inhibidor de la MAO) y aquellos con diarrea causada por la ingestión de tóxicos (hasta que las toxinas hayan sido eliminadas del tracto gastrointestinal).

Los opiáceos antidiarreicos deben ser usados con cuidado en los pacientes con traumas craneanos o aumento de la presión endocraneana, y en aquellos con cuadros abdominales agudos (por ej., cólico), ya que pueden oscurecer el diagnóstico o el curso clínico de estas condiciones. Debe ser empleado con extrema precaución en los pacientes que padecen enfermedades respiratorias o disfunción respiratoria aguda (por ej., edema pulmonar secundario a la inhalación de humo). Los opiáceos antidiarreicos deben administrarse con mucha cautela en los pacientes con enfermedad hepática con signos neurológicos centrales de encefalopatía hepática; puede producirse un coma hepático.

Efectos adversos

En los perros, la constipación, el timpanismo y la sedación son las reacciones adversas más probables encontradas cuando se usan dosis usuales. Es posible ver íleo paralítico, megacolon tóxico, pancreatitis y efectos neurológicos centrales.

El uso de opiáceos antidiarreicos en los gatos es controvertido: esta especie puede reaccionar con una conducta excitatoria.

Los opiáceos usados en los caballos con diarrea aguda (o en cualquier animal con una posible diarrea inducida por bacterias) pueden tener un efecto perjudicial. Los opiáceos pueden aumentar la proliferación bacteriana, demorar la desaparición de los microbios de la materia fecal y prolongar el estado febril.

Seguridad en reproducción y lactancia

La tintura de opio es clasificada como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

El uso seguro del paregórico durante la lactancia en la mujer no ha sido establecido; usar con cuidado en animales en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda de opiáceos antidíarreicos podría producir toxicidad neurológica central, cardiovascular, gastrointestinal o respiratoria. Debido a que los opiáceos pueden provocar una reducción significativa de la motilidad gastrointestinal, la absorción a través de dicho tracto puede ser demorada o prolongada. Para más información, véanse las monografías Meperidina y Morfina. La naloxona puede ser necesaria para revertir los efectos opiáceos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben opiáceos antidiarreicos, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS DEPRESORAS DEL SNC (por ej., agentes anestésicos, antihistamínicos, fenotiacinas, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc.). Pueden causar una mayor depresión respiratoria o neurológica central cuando se las usa junto con opiáceos antidiarreicos.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (incluyendo el amitraz y, posiblemente, la selegilina). Los antidiarreicos opiáceos están contraindicados en las personas que reciben inhibidores de la MAO hasta al menos después de 14 días.

Consideraciones de laboratorio

Los valores plasmáticos de amilasa y lipasa pueden estar aumentados hasta 24 horas después de la administración de los opiáceos.

Posologias

CANINOS:

- a) Para la colitis aguda: 0,06 mg/kg, oral, 3 veces por día (DeNovo, 1988).
- b) Para la mala digestión, la mala absorción y como antidiarreico: 0,05-0,06 mg/kg, oral, 2 o 3 veces por día (Chiapella, 1988; Johnson, 1984).
- c) Como un antidiarreico: 0,05-0,06 mg/kg, oral, cada 12 horas (Willard, 2003a).

FELINOS:

Nota: el uso de los opiáceos antidiarreicos en los gatos es controvertido; esta especie puede reaccionar con conducta excitatoria.

Para la mala digestión, la mala absorción y como antidiarreico:

 a) 0,05-0,06 mg/kg, oral, 2 o 3 veces por día (Chiapella, 1988; Johnson, 1984).

BOVINOS:

a) En terneros: 15-30 ml, oral (Cornell, 1985).

EQUINOS:

 a) En potrillos: 15-30 ml, oral; en adultos: 15-60 ml, oral (Cornell, 1985).

Controles

- Eficacia clínica.
- Estado hidroelectrolítico ante diarreas graves.
- Efectos neurológicos centrales, si se usan dosis altas.

Información al cliente

■ Si la diarrea persiste o el animal presenta languidez, o desarrolla fiebre alta, contactar al veterinario.

Química/Sinónimos

El paregórico contiene 2 mg de morfina anhidra equivalente (por lo general, como polvo de opio o tintura de opio) por cada 5 ml. También incluye (por cada 5 ml) 0,02 ml de aceite de anís, 0,2 ml de glicerina, 20 mg de ácido benzoico, 20 mg de alcanfor y cantidad suficiente de alcohol diluido como para hacer un total de 5 ml. El paregórico no debe ser confundido con tintura de opio, la cual contiene 50 mg de morfina anhidra equivalente por cada 5 ml.

El paregórico es también conocido como tintura de opio alcanforada.

Almacenamiento/Estabilidad

El paregórico debe ser almacenado en envases herméticos resistentes a la acción de la luz. Evitar la exposición al excesivo calor o a la acción directa de la luz del sol.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Paregórico (tintura de opio alcanforada): 2 mg de morfina equivalente por cada 5 ml; alcohol al 45% en 473 ml; genérico; (Rx; C-III).

Nota: no confundir con tintura de opio, que contiene 25 veces más morfina que el paregórico.

PAROMOMICINA, SULFATO DE

Humatin®

ANTIPARASITARIO AMINOGLUCÓSIDO PARA USO ORAL

Consideraciones al recetar

- Aminoglucósido usado principalmente como una alternativa al tratamiento oral de la criptosporidiosis en los pequeños animales.
- No se absorbe en grado apreciable cuando se administra por vía oral en las personas y los perros.
- Algunos mencionan que la droga está contraindicada en gatos por su toxicidad.
- Por lo general, los efectos adversos están limitados al aparato gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea); los gatos pueden ser susceptibles a la toxicidad renal y oftálmica.
- Usar con cuidado en pacientes con úlceras intestinales.

Usos/Indicaciones

La paromomicina puede ser útil como tratamiento secundario de la criptosporidiosis en perros y gatos. También ha sido usada en forma tópica para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. En las personas, se la ha usado como un tratamiento alternativo contra la giardiasis, *Dientamoeba fragilis* y coma hepático.

Farmacología/Acciones

La paromomicina tiene un espectro de actividad antimicrobiana similar a la de la neomicina, pero su principal uso terapéutico reside en el tratamiento contra protozoarios, que incluyen *Leishmania* spp, *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium* spp. También tiene actividad contra varias tenias, pero hay mejores opciones disponibles.

Farmacocinética

Al igual que la neomicina, la paromomicina es muy mal absorbida cuando se administra por vía oral. Es posible la presentación de una toxicidad sistémica (nefrotoxicidad, ototoxicidad, pancreatitis), si se usa en pacientes con lesiones intestinales ulcerativas significativas o por el uso de altas dosis durante un período prolongado.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La paromomicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga, íleo u obstrucción intestinal, y ulceración gastrointestinal.

Usar con precaución en los gatos. Debido a la posible toxicidad, algunos veterinarios recomiendan no usarla en esta especie.

No usar en los animales con sangre en las heces, ya que esto indicaría que la droga podría ser absorbida y causar nefrotoxicidad.

Efectos adversos

Los efectos gastrointestinales (náuseas, inapetencia, vómitos, diarrea) son los efectos adversos que se han de observar con mayor probabilidad durante el tratamiento. Debido a que la paromomicina puede afectar a la flora intestinal, es posible la hiperprolifera-

ción de bacterias y hongos no susceptibles. En los pacientes con lesiones ulcerativas intestinales significativas, la droga puede ser absorbida hacia la circulación sistémica y dar lugar a la posibilidad de nefrotoxicidad, ototoxicidad o pancreatitis.

El uso en gatos ha sido asociado con disfunción renal y ceguera.

Seguridad en reproducción y lactancia

Debido a que cuando se administra por vía oral se absorbe una mínima cantidad, la paromomicina es segura para su uso durante la preñez. No debe darse por vía parenteral durante ese período.

Cuando se emplea por vía oral, la droga debería ser segura durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a que la paromomicina no se absorbe por vía oral, los efectos adversos por sobredosis aguda deberían estar limitados a un malestar gastrointestinal en pacientes con el tracto gastrointestinal intacto. La sobredosis crónica puede conducir a la toxicidad sistémica.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben paromomicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DIGOXINA. La paromomicina puede disminuir la absorción de la digoxina.
- METOTREXATO. La paromomicina puede reducir la absorción del metotrexato.

Consideraciones de laboratorio

No se observó ninguna.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento de la criptosporidiosis:

- a) 125-165 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 5 días (Blagburn, 2003a).
- b) 150 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 5 días (Tams, 2003c).

FELINOS:

Para el tratamiento de la criptosporidiosis. **Nota:** las dosis altas de paromomicina han causado toxicidad renal y/o ceguera en algunos gatos tratados. Considerar otro tratamiento en primer término (por ej., azitromicina) o reducir la dosis inicial de la paromomicina.

- a) 125-165 mg/kg oral, 2 veces por día durante 5 días (Blagburn, 2003a).
- b) 150 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 5 días (Tams, 2003c).

REPTILES:

Para el tratamiento de la criptosporidiosis: 300-800 mg/kg, oral, cada 24-48 horas durante 7-14 días, o según sea necesario (de la Navarre, 2003b).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos gastrointestinales.
- Si se usa en gatos, controlar la función renal.

Información al cliente

■ A menos que se den instrucciones diferentes, dar con alimento.

Química/Sinónimos

El sulfato de paromomicina, un antibiótico aminoglucósido, se presenta como un polvo inodoro, amorfo, higroscópico, blanco cremoso a amarillo claro, que tiene sabor salino. Es muy soluble en agua (>1 g/ml).

También puede ser conocido como: sulfato de aminosidin, sulfato de aminosidina, sulfato de catenulina, sulfato de crestomicina, sulfato de estomicina, sulfato de hidroximicina, sulfato de monomicina A, sulfato de neomicina E, sulfato de paumicina, *Gabbromicina*®, *Gabbroral*®, *Humagel*®, *Humatin*®, *Kaman*® y *Sinosid*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas de paromomicina deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Paromomicina, sulfato de (cápsulas): 250 mg (de paromomicina); *Humatin*® (Parke-Davis); (Rx).

PAROXETINA, CLORHIDRATO DE

Paxil®

ANTIDEPRESIVO INHIBIDOR SELECTIVO DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Consideraciones al recetar

- Antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, relacionado con la fluoxetina, usado en perros y gatos para una variedad de desórdenes de la conducta.
- Contraindicaciones: pacientes con hipersensibilidad conocida o que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa.
- Cuidado: pacientes con grave enfermedad cardíaca, renal o hepática. Puede ser necesario reducir las dosis en los pacientes con grave deterioro renal o hepático.
- ▶ El perfil de efectos adversos no está bien establecido, pero podría incluir: PERROS: anorexia, letargo, efectos gastrointestinales, ansiedad, irritabilidad, insomnio/hiperactividad o jadeo. La conducta agresiva en perros que anteriormente no la mostraban es posible. GATOS: pueden exhibir cambios de conducta (ansiedad, irritabilidad, disturbios del sueño), anorexia, constipación y cambios en los patrones de evacuatorios.

Usos/Indicaciones

La paroxetina puede ser beneficiosa en el tratamiento de la agresión canina y conductas estereotipadas u otros desórdenes obsesivo-compulsivos. Se ha usado, en ocasiones, en los gatos.

Farmacología/Acciones

La paroxetina es un inhibidor altamente selectivo de la recaptación de serotonina en el SNC, con lo cual potencia, de esta manera, la actividad farmacológica de la serotonina. Parecería que la paroxetina tiene pocos efectos sobre otros neurotransmisores (por ej., dopamina o norepinefrina).

Farmacocinética

No se encontraron datos para veterinaria. En las personas, la paroxetina se absorbe lenta pero casi completamente a través del tracto gastrointestinal. Debido a un relativamente alto efecto de primer paso, una muy pequeña cantidad alcanza la circulación sistémica sin sufrir cambios. La presencia de alimento no impide la absorción.

La afinidad de la droga por las proteínas plasmáticas es del 95%, aproximadamente. Sufre una extensa metabolización, probablemente en el hígado. La vida media en las personas es 7-65 horas, con un promedio de 24 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La paroxetina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a esta droga o en aquellos que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa (véase Interacciones medicamentosas). Usar con cuidado en los pacientes con desórdenes convulsivantes o grave enfermedad cardíaca, hepática o renal. Puede ser necesario reducir las dosis en aquellos con grave deterioro renal o hepático.

Efectos adversos

En los perros, la paroxetina puede causar letargo, efectos gastrointestinales, ansiedad, irritabilidad, insomnio/hiperactividad o jadeo. La anorexia es un efecto colateral observado con frecuencia en los perros (suele ser transitoria y puede ser anulada por el aumento temporario de la palatabilidad del alimento y/o por dar de comer con la mano). Algunos perros evidencian anorexia persistente, que impide seguir con el tratamiento. Se ha descrito la presentación de conducta agresiva en perros que anteriormente no la mostraban. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden también causar cambios en la glucemia y podrían reducir el umbral convulsivante.

La paroxetina en los gatos puede causar cambios de conducta (ansiedad, irritabilidad, disturbios del sueño), anorexia, constipación y cambios en los patrones evacuatorios.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de la paroxetina durante la gestación no ha sido establecida. Estudios preliminares llevados a cabo con ratas no mostraron efectos teratogénicos evidentes. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La droga es excretada en la leche pero en niveles reducidos; se aconseja cuidado en los pacientes lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible. La experiencia con sobredosis en las personas da un cuadro mixto. Si bien no es tan tóxica como los antidepresivos tricíclicos, la mortalidad y una significativa morbilidad han ocurrido con posterioridad a la sobredosis con paroxetina.

Hubo 214 exposiciones a la paroxetina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 187 fueron perros (19 con signos clínicos), 22 fueron gatos (4 con signos) y los restantes 5 casos fueron aves (una con signos). Los hallazgos clínicos comunes en los perros, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron: letargo, ataxia, agitación, depresión e hipertermia. Los hallazgos comunes en los gatos, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron: anorexia, letargo, adipsia, anuria e hipersalivación. Los hallazgos comunes en las aves, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron: anorexia, conducta errática, balanceo de la cabeza, letargo y regurgitación.

Con la sobredosis en pequeños animales, se recomienda pecar por exceso y efectuar un vaciamiento intestinal (si esto no está contraindicado) y luego un tratamiento de sostén. Contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener pautas adicionales.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben paroxetina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BUSPIRONA. Aumento del riesgo del síndrome serotoninérgico.
- CIMETIDINA. Puede aumentar los niveles de paroxetina.
- CIPROHEPTADINA. Puede disminuir o revertir los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.
- DIGOXINA. La paroxetina (en las personas) puede disminuir el área bajo la curva en un 15%.
- INSULINA. Puede alterar los requerimientos de insulina.
- ISONIAZIDA. Aumenta el riesgo del síndrome serotoninérgico.
- INHIBIDORES DE LA MAO (incluyendo el amitraz y, quizás, la selegilina). Alto riesgo de síndrome serotoninérgico; su uso está contraindicado; en las personas, se requiere un período de descanso de 5 semanas una vez suspendida la administración de paroxetina y de 2 semanas, si primero se suspende el inhibidor de la MAO.
- PENTAZOCINA. Es posible la presentación de efectos adversos similares al síndrome serotoninérgico.
- FENOBARBITAL. Puede disminuir los niveles de paroxetina.
- FENITOÍNA. Es posible observar un aumento de los niveles plasmáticos de fenitoína; puede reducir los niveles de paroxetina.
- PROPRANOLOL, METOPROLOL. La paroxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de estos beta-bloqueantes y causar hipotensión; el atenolol puede ser más seguro si se requiere el empleo de la paroxetina.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., clomipramina, amitriptilina). La paroxetina puede aumentar los niveles en sangre de este grupo de antidepresivos y también el riesgo de desarrollo del síndrome serotoninérgico.
- TEOFILINA. Es posible el aumento de los niveles plasmáticos de teofilina.
- WARFARINA. La paroxetina puede aumentar el riesgo de sangrado.

Posologías

CANINOS:

Para los problemas de conducta que responden a este grupo de drogas:

a) Para desórdenes compulsivos: 1 mg/kg (hasta 3 mg/kg), oral, 1 vez por día (cada 24 horas) (Landsberg, 2004).

- b) Para las fobias a las tormentas: 1 mg/kg oral, 1 vez por día durante 3-5 meses; luego disminuye en forma gradual la dosis (Crowell-Davis, 2003c).
- c) Para el tratamiento adyuvante contra las fobias, miedos y ansiedad: 0,5-1 mg/kg, oral, 1 vez por día (Moffat, 2007a).

FELINOS:

Para los problemas de conducta que responden a este grupo de drogas:

- a) 2,5-5 mg (dosis total), oral, 1 vez por día (Reisner y Houpt, 2000).
- b) Para los desórdenes compulsivos: 0,5-1 mg/kg, oral, 1 vez por día (cada 24 horas) (Landsberg, 2004).
- c) Para la agresión entre especies: 0,5-1 mg/kg, oral, 1 vez por día (Crowell-Davis, 2003b).
- d) Para la conducta de marcación: 0,5-1 mg/kg, oral, 1 vez por día (Landsberg, 2007; Neilson, 2007).
- e) Para la agresión entre gatos: 0,5-1 mg/kg, oral, 1 vez por día (Moffat, 2007b).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos, incluyendo apetito (peso).

Información al cliente

- Mantener el medicamento fuera del alcance de los niños y de las mascotas.
- Puede causar efectos gastrointestinales (en especial, falta de apetito, constipación), cambios de conducta y del sueño; si estos últimos se convierten en problemas, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de paroxetina, un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, se presenta como un polvo blanquecino e inodoro. La solubilidad en el agua es 5,4 mg/ml, con un pK_a de 9,9.

La paroxetina también puede ser conocida como BRL-29060, FG-7051 y Paxil®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas para uso oral de paroxetina deben ser almacenadas a 15-30 °C. La suspensión oral debe guardarse a una temperatura inferior a los 25 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Paroxetina (tabletas): 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg; Paxil® (GlaxoSmithKline); genérico; (Rx).

Paroxetina (tabletas de liberación controlada): 12,5 mg, 25 mg y 37,5 mg; *Paxil*® *CR* (GlaxoSmithKline); (Rx).

Paroxetina (suspensión oral): 2 mg/ml en envases de 250 ml (sabor naranja); Paxil® (GlaxoSmithKline); (Rx).

PENICILAMINA

Depen®, Cuprimine®

ANTÍDOTO; QUELANTE

Consideraciones al recetar

- Agente quelante usado, principalmente, para las hepatopatías por almacenamiento de cobre (en perros). Puede considerarse para la intoxicación con plomo o en la urolitiasis por cistina.
- ▶ Contraindicaciones: antecedentes de discrasias sanguíneas relacionadas con la penicilamina.
- ▶ Efectos adversos: náusea, vómito y depresión. Rara vez: fiebre, linfadenopatía, reacciones de hipersensibilidad cutánea o glomerunefropatía por inmunocomplejos.
- ▶ Puede ser teratogénica.
- Administrar, preferiblemente, con el estómago vacío.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la penicilamina es usada principalmente por su capacidad quelante. Es la droga de elección para las hepatopatías causadas por almacenamiento de cobre en los perros y puede ser útil para el tratamiento oral a largo plazo de la intoxicación con plomo o la urolitiasis por cistina.

Aunque la droga puede ser beneficiosa para la hepatitis crónica, las dosis necesarias para que el tratamiento sea efectivo pueden ser demasiado altas como para ser toleradas.

Farmacología/Acciones

La penicilamina quela una variedad de metales, que incluyen cobre, plomo, hierro y mercurio, formando complejos estables y solubles en agua, que son excretados por los riñones.

La penicilamina se combina químicamente con la cistina para formar un complejo estable y soluble que puede excretarse con facilidad.

La penicilamina tiene actividad antirreumática. Los mecanismos exactos para esta acción no se comprenden, pero al parecer la droga mejora la función de los linfocitos, disminuye el factor reumatoideo IgM y de inmunocomplejos en el suero y el líquido

La penicilamina posee actividad antifibrótica al inhibir el entrecruzamiento de colágeno, lo que hace que éste sea más susceptible a la degradación.

Aunque la penicilamina es un producto de la degradación de las penicilinas, no tiene actividad antimicrobiana.

Farmacocinética

En las personas, la penicilamina es bien absorbida cuando se administra por vía oral, y el nivel sérico máximo ocurre 1 hora después de la administración. Parece que la droga cruza la placenta pero, más allá de esto, hay poca información acerca de su distribución. Se piensa que la penicilamina que no forma complejos con un metal o con la cistina se metaboliza por el hígado y excreta en la orina y heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La penicilamina está contraindicada en pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas relacionadas con la penicilamina.

Efectos adversos

En los perros, los efectos adversos más prevalentes asociados con penicilamina son náusea, vómito y depresión. Si el vómito es un problema, intentar aliviarlo dando dosis más pequeñas con mayor frecuencia. Aunque es probable que el alimento disminuya la biodisponibilidad de la droga, muchos veterinarios recomiendan mezclarla con alimento o darla en el horario de las comidas si los vómitos persisten. Aunque son muy poco frecuentes o raras, también pueden ocurrir fiebre, linfadenopatía, reacciones de hipersensibilidad cutánea o glomerulonefropatía por inmunocomplejos.

Seguridad en reproducción y lactancia

La penicilamina ha sido asociada con el desarrollo de defectos al nacimiento de las crías de ratas que habían recibido una dosis de 10 veces la recomendada. También hay algunos informes sobre teratogenicidad en personas. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

No se ha establecido la seguridad de su uso en la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se ha establecido la dosis tóxica aguda específica para la penicilamina y, por lo general, los efectos tóxicos se producen en los pacientes que toman la droga en forma crónica. Cualquier relación de toxicidad con la dosis es poco claro; los pacientes que reciben pequeñas dosis pueden desarrollar toxicidad.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben penicilamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- 4-AMINOQUINOLINAS (por ej., cloroquina, quinacrina). La administración concomitante con estos agentes puede aumentar el riesgo para efectos adversos dermatológicos graves.
- CATIONES (uso oral) INCLUYENDO CINC, HIERRO, CALCIO Y MAGNESIO. Pueden disminuir la efectividad de la penicilamina, si se administran por vía oral al mismo tiempo.
- ALIMENTO, ANTIÁCIDOS. La cantidad de penicilamina absorbida desde el tracto gastrointestinal puede ser reducida por la administración concurrente de alimento o antiácidos.
- COMPUESTOS CON ORO. Pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas hematológicas y/o renales.
- DROGAS INMUNOSUPRESORAS (ciclofosfamida, azatioprina, pero no los corticosteroides). Pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas hematológicas y/o renales.
- FENILBUTAZONA. Puede aumentar el riesgo de reacciones adversas hematológicas y/o renales.

Consideraciones de laboratorio

■ Cuando se usa el gluceptato de tecnecio Tc^{99m} para visualizar los riñones, la penicilamina puede quelar este agente y formar un compuesto que será excretado a través del sistema hepatobiliar y producirá la visualización de la vesícula biliar, lo que podría confundir el resultado del estudio.

Posologías

CANINOS:

Para la hepatopatía asociada con el cobre:

- a) 10-15 mg/kg, oral, cada 12 horas con el estómago vacío. No administrar en forma concurrente con otros medicamentos, como el cinc o un suplemento vitamínico-mineral (Jergens y Willard, 2000).
- b) 10-15 mg/kg oral 2 veces por día. Si los vómitos continúan, dividir la dosis y dar en el horario de la comida o con un bocado de carne (Center, 2002).
- c) 10-15 mg/kg, oral, 2 veces por día, 30 minutos antes de la comida. Comenzar con la dosis baja y aumentar en forma progresiva (Webb, 2007b).

Para la urolitiasis con cistina:

- a) 15 mg/kg, oral, 2 veces por día. Si se producen náusea y vómito, mezclar con el alimento o darla en el horario de la comida. Algunos perros pueden necesitar que la dosis se vaya aumentando en forma gradual hasta alcanzar la dosis total deseada, a los efectos de que el animal pueda tolerar la droga (Osborne, Hoppe y O'Brien, 1989).
- b) 15 mg/kg, oral, 2 veces por día, con comida (Lage, Polzin y Zenoble, 1988).

Para la intoxicación con plomo:

- a) Después del tratamiento inicial con calcio EDTA y si se desea continuar el tratamiento en la casa, se puede administrar penicilamina a 110 mg/kg/día, oral, dividida en 3-4 tomas durante 1-2 semanas. Si se presentan vómito, depresión y anorexia, reducir la dosis a 33-55 mg/kg/día dividida en 3-4 tomas, lo que debería ser mejor tolerado (Mount, 1989).
- b) Como tratamiento alternativo o adyuvante al calcio EDTA: 110 mg/kg/día divididos en 3-4 tomas, oral, 30 minutos antes de la comida, durante 1-2 semanas. Si los vómitos son un problema, se puede premedicar con dimenhidrinato (2-4 mg/kg oral). Como alternativa, se pueden dar 33-55 mg/kg/día divididos en 3-4 tomas. La disolución del medicamento en jugo puede facilitar la administración (Nicholson, 2000).

FELINOS:

Para la intoxicación con plomo:

a) Después del tratamiento inicial con calcio EDTA y si el plomo en sangre es superior a 0,2 ppm a las 3-4 semanas posteriores al tratamiento, se puede repetir el calcio EDTA o dar penicilamina 125 mg cada 12 horas, oral, durante 5 días (Reid y Oehme, 1989).

■ PEQUEÑOS RUMIANTES:

Nota: cuando se usa en animales productores de alimento, la FARAD recomienda un tiempo de retiro mínimo previo a ordeñe de 3 días después del último tratamiento y 21 días para faena (Haskell, Payne y col., 2005).

Para la intoxicación con cobre:

 a) 52 mg/kg por día durante 6 días es, algunas veces, exitoso (Reilly, 2004).

AVES:

Para el tratamiento adyuvante de la intoxicación con plomo:

a) 55 mg/kg, oral cada 12 horas durante 1-2 semanas. Se ha sugerido que la combinación calcio EDTA y penicilamina durante varios días hasta que los síntomas se disipen, seguida por un tratamiento de 3-6 semanas con penicilamina es el mejor esquema para la intoxicación con plomo (Jones, 2007a).

Controles

 Los controles que se han de realizar durante el tratamiento con penicilamina dependen de la razón para su uso; véanse las referencias en Posologías para una mayor discusión sobre las enfermedades y los controles del tratamiento asociados.

Información al cliente

- Esta droga debe darse, preferiblemente, con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de la comida. Si el animal desarrolla problemas con el vómito o la anorexia, se han sugerido tres posibles soluciones:
 - Dar la dosis total diaria dividida en dosis más pequeñas y con mayor frecuencia.
 - Reducir temporariamente la dosis diaria y aumentar en forma gradual hasta alcanzar la dosis recomendada.
 - 3) Dar el medicamento junto con la comidas (es probable que esto reduzca la cantidad de droga absorbida).

Química/Sinónimos

La penicilamina es un agente quelante monotiol, producto de la degradación de las penicilinas; se presenta como un polvo cristalino blanco o casi blanco, con un olor característico. Es libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol, con un p K_a de 1,83, 8,03 y 10,83.

La penicilamina también puede ser conocida como: D-penicilamina, beta, beta-dimetilcisteína, D-3-mercaptovalina, penicilaminum, Depen® y Cuprimine®.

Almacenamiento/Estabilidad

La penicilamina debe ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C). Las cápsulas deben ser guardadas en envases herméticos y las tabletas en envases bien cerrados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Penicilamina (tabletas): 250 mg (ranurada); Depen® (Wallace); (Rx).

Penicilamina (cápsulas): 125 mg y 250 mg; Cuprimine® (Merck); (Rx).

PENICILINAS, INFORMACIÓN GENERAL

Usos/Indicaciones

Las penicilinas han sido usadas para un amplio rango de infecciones en varias especies. Las indicaciones/especies aprobadas por la FDA, como así también los usos no aprobados, están expuestos en Usos/Indicaciones y Posologías de cada droga en cuestión.

Farmacología/Acciones

Por lo general, las penicilinas son bactericidas contra las bacterias susceptibles y actúan por inhibición de la síntesis de mucopéptido en la pared celular, lo que da lugar a una barrera defectuosa y un esferoplasto osmóticamente inestable. El mecanismo exacto para este efecto no ha sido determinado en forma definitiva, pero se ha demostrado que los antibióticos beta-lactámicos se unen dentro de la membrana citoplasmática de la bacteria a varias enzimas (carboxipeptidasas, transpeptidasas, endopeptidasas) involucradas en la síntesis de la pared celular. Las diferentes afinidades que tienen los diversos anti-

bióticos beta-lactámicos por estas enzimas (también conocidas como proteínas de unión para las penicilinas) ayudan a explicar los diferentes espectros de actividad que tienen las drogas y que no se deben a la influencia de las beta-lactamasas. Al igual que otros antibióticos betalactámicos, las penicilinas son consideradas, por lo general, más efectivas contra las bacterias en crecimiento activo.

Las penicilinas clínicamente disponibles abarcan muchas diferentes clases de compuestos con varios espectros de actividad. Las penicilinas también llamadas naturales incluyen las penicilinas G y V; las penicilinas resistentes a la penicilinasa incluyen cloxacilina, dicloxacilina, oxacilina, nafcilina y meticilina; las aminopenicilinas incluyen ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, hetacilina y bacampicilina; las penicilinas de espectro extendido incluyen carbenicilina, ticarcilina, piperacilina, azlocilina y mezlocilina; y las penicilinas potenciadas incluyen amoxicilina-clavulanato potásico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam y ticarcilinaclavulanato potásico.

Las penicilinas naturales (G y K) tienen espectros de actividad similares, pero la penicilina G es ligeramente más activa in vitro, sobre una base en peso, contra muchos microorganismos. Esta clase de penicilina tiene una actividad in vitro contra la mayoría de las espiroquetas y los cocos aeróbicos grampositivos y gramnegativos, pero no para las cepas productoras de penicilinasas. Tienen actividad contra algunos bacilos aeróbicos y anaeróbicos grampositivos, tales como Bacillus anthracis, Clostridium spp (no contra C. difficile), Fusobacterium y Actinomyces. Las penicilinas naturales suelen ser inactivas contra la mayoría de los bacilos aeróbicos y anaeróbicos gramnegativos y todas las rickettsias, micobacterias, hongos, micoplasmas y virus.

Las penicilinas resistentes a las penicilinasas tienen un espectro de acción más estrecho que las penicilinas naturales. Su eficacia antimicrobiana está dirigida contra las cepas productoras de penicilinasas de los cocos grampositivos, en particular estafilococos; algunas veces, estas drogas son llamadas penicilinas antiestafilocócicas. Hay cepas de estafilococos que son resistentes a estas drogas (estafilococos resistentes a la oxacilina o resistentes a la meticilina), pero ellas sólo han comenzado a ser un problema significativo en las especies veterinarias. Si bien esta clase de penicilinas tiene actividad contra algunos otros aerobios y anaerobios gramnegativos y grampositivos, otros antibióticos suelen ser una mejor elección. Las penicilinas resistentes a las penicilinasas son inactivas contra Rickettsia, micobacterias, hongos, micoplasmas y

Las aminopenicilinas, también denominadas de "amplio espectro" o penicilinas ampicilina, han aumentado la actividad contra muchas cepas de aerobios gramnegativos no cubiertos por las penicilinas naturales o las penicilinas resistentes a las penicilinasas, incluyendo algunas cepas de E. coli, Klebsiella y Haemophilus. Al igual que las penicilinas naturales, son susceptibles a la inactivación por las bacterias productoras de beta-lactamasa (por ej., Staphylococcus aureus). Aunque no son tan activas como las penicilinas naturales, tienen actividad contra muchas bacterias anaeróbicas, incluyendo clostridios. Los microorganismos que no suelen ser susceptibles incluyen: Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Proteus indol positivo (Proteus mirabilis es susceptible), Enterobacter, Citrobacter y Acinetobacter. Las aminopenicilinas son también inactivas contra Rickettsia, micobacterias, hongos, micoplasmas y virus.

Las penicilinas de espectro extendido, algunas veces denominadas penicilinas antipseudomonas, incluyen tanto las alfa-carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) como las acilaminopenicilinas (piperacilina, azlocilina y mezlocilina). Estos agentes tienen un espectro de actividad similar a las aminopenicilinas, pero con actividad adicional contra varios microorganismos gramnegativos de la familia Enterobacteriaceae, incluyendo muchas cepas de Pseudomonas aeruginosa. Al igual que las aminopenicilinas, estos agentes son susceptibles a la inactivación por las beta-lactamasas.

Para reducir la inactivación de las penicilinas por parte de las beta-lactamasas, se han desarrollado el clavulanato de potasio y el sulbactam que inactivan estas enzimas y extienden el espectro de las penicilinas. Cuando se usan con penicilina, estas combinaciones suelen ser efectivas contra muchas cepas productoras de betalactamasa de bacterias que de otra forma serían resistentes, como E. coli, Pasteurella spp., Staphylococcus spp., Klebsiella y Proteus. Las beta-lactamasas tipo I están asociadas, en general, con E. coli, Enterobacter y Pseudomonas y no suelen ser inhibidas por el ácido clavulánico.

Farmacocinética (aspectos generales)

Las características de la absorción oral de las penicilinas dependen de su clase. La penicilina G es la única disponible para uso oral, la que es sustancialmente afectada por el pH gástrico y puede ser por completeo inactivada con un pH inferior a 2. Las otras penicilinas disponibles para uso oral son resistentes a la degradación ácida, pero la biodisponibilidad puede estar disminuida (no con la amoxicilina) por la presencia de alimento. De las penicilinas que se pueden administrar por vía oral, la penicilina V y la amoxicilina tienden a tener la mayor biodisponibilidad en sus respectivas clases.

Las penicilinas suelen ser ampliamente distribuidas a través de todo el cuerpo. La mayoría de las drogas alcanzan niveles terapéuticos en los riñones, hígado, corazón, piel, pulmones, intestinos, bilis, hueso, próstata, y líquidos peritoneal, pleural y sinovial. La penetración en el líquido cefalorraquídeo y el ojo sólo ocurre con inflamación y puede no alcanzar niveles terapéuticos. Las penicilinas se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas y cruzan la placenta.

La mayoría de las penicilinas se excretan con rapidez y sin cambios a través de los riñones en la orina por medio de filtración glomerular y secreción tubular. La probenecida puede prolongar las vidas medias y aumentar los niveles séricos al bloquear la secreción tubular de las penicilinas. Excepto para la nafcilina y la oxacilina, la inactivación hepática y la secreción biliar son vías menores de excreción.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a estas drogas. Debido a que puede haber una reacción cruzada, usarlas con cuidado en los pacientes en los que se ha documentado hipersensibilidad a otros antibióticos betalactámicos (por ej., cefalosporinas, cefamicinas y carbapenems).

No administrar antibióticos sistémicos por vía oral en pacientes con septicemia, shock o con otras enfermedades graves, ya que la absorción del medicamento desde el tracto gastrointestinal puede estar significativamente demorada o disminuida. Las vías parenterales (de preferencia la IV) son las que deben ser usadas en estos casos. Ciertas especies (víboras, aves, tortugas, cobayos y chinchillas) son sensibles a la penicilina G procaínica.

Altas dosis de penicilina G sódica o potásica, en particular en los pequeños animales con alteraciones electrolíticas, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca congestiva preexistentes, pueden causar desequilibrios electrolíticos. Otras penicilinas invectables (como por ej., ticarcilina, carbenicilina y ampicilina) tienen cantidades significativas de sodio por gramo y pueden causar desequilibrios electrolíticos cuando se usan en grandes dosis en pacientes susceptibles.

Efectos adversos

Los efectos adversos con las penicilinas no suelen ser importantes y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y se pueden manifestar como erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemias, linfadenopatía y reacción anafiláctica completa. En las personas se estima que hasta el 15% de los pacientes hipersensibles a las cefalosporinas también lo serán a las penicilinas. La incidencia de esta reacción cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Cuando se dan por vía oral, las penicilinas pueden causar efectos gastrointestinales (anorexia, vómito, diarrea). Debido a que también pueden alterar la flora intestinal, puede ocurrir diarrea asociada con antibióticos y permitir la proliferación de bacterias resistentes en el colon (superinfección).

La neurotoxicidad (por ej., ataxia en perros) ha sido asociada con dosis muy altas o con el uso muy prolongado. Aunque las penicilinas no son consideradas hepatotóxicas se ha descrito la elevación de las enzimas hepáticas. Otros efectos que han sido descritos en los perros incluyen taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

Algunas penicilinas (ticarcilina, carbenicilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina y nafcilina) han sido implicadas como causa de problemas de sangrado en las personas. Con poca frecuencia, estas drogas son usadas por vía sistémica en las especies veterinarias, y las ramificaciones de este efecto no están claras.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas cruzan la placenta, y su uso seguro durante la gestación no ha sido establecido con firmeza; no obstante, no se han documentado problemas teratogénicos asociados con estos medicamentos. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) Sin embargo, usar sólo cuando los posibles beneficios superen los riesgos.

Las penicilinas se excretan en la leche materna en bajas concentraciones; su uso podría causar diarrea, candidiasis o respuestas alérgicas en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que sobredosis orales agudas de penicilina causen problemas significativos más allá de un malestar gastrointestinal, pero otros efectos son posibles (véase Efectos adversos). En las personas, dosis muy altas de penicilinas por vía parenteral, en especial en pacientes con enfermedad renal, han inducido efectos neurológicos centrales.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben penicilinas, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Estudios in vitro han demostrado que las penicilinas pueden tener actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando se usan al mismo tiempo aminoglucósidos o cefalosporinas.
- ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS (por ej., cloranfenicol, eritromicina, tetraciclinas). El uso con las penicilinas no suele ser recomendado, en particular en infecciones agudas en las que el micro-

- organismo prolifera con rapidez, ya que las penicilinas tienden a actuar mejor sobre las bacterias en crecimiento activo.
- PROBENECIDA. Bloquea en forma competitiva la secreción tubular de la mayoría de las penicilinas y aumenta, así, sus niveles séricos y las vidas medias séricas.

Consideraciones de laboratorio

- Las penicilinas pueden causar falsos positivos en las determinaciones de la glucosuria cuando se usa la solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, Clinitest®). Las pruebas que utilizan la glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no se ven afectadas por las penicilinas.
- En las personas, el ácido clavulánico y las altas dosis de piperacilina provocaron falsos positivos en la prueba de Coombs directa.
- Como las penicilinas y otros beta-lactámicos pueden inactivar los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal), las concentraciones séricas de aminoglucósidos pueden estar falsamente disminuidas, si el paciente también recibe antibióticos beta-lactámicos y el suero es almacenado antes de hacer el análisis. Si se va a posponer la prueba, se recomienda congelar las muestras, y si es posible, extraerlas en los períodos en los que los niveles de antibiótico beta-lactámico sean mínimos.

Controles

- Debido a que las penicilinas tienen mínima toxicidad asociada con su uso, el control de la eficacia suele ser todo lo requerido, a menos que se desarrollen signos de intoxicación.
- Los niveles séricos y el control terapéutico de la droga no se realizan como rutina.

Información al cliente

- Los propietarios deben ser instruidos para dar las penicilinas por vía oral con el estómago vacío, a menos que se utilice amoxicilina o se produzcan efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos).
- Se debe recalcar la necesidad de cumplir el esquema de dosificación.
- Las suspensiones orales reconstituidas deben ser mantenidas en la heladera y desechadas después de 14 días, a menos que el prospecto indique otra cosa.

PENICILINA G

ANTIBIÓTICO TIPO PENICILINA

Consideraciones al recetar

- Prototipo de las penicilinas, usado contra aerobios y anaerobios grampositivos susceptibles; es mejor si se emplea por vía parenteral.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida (a menos que no haya otras opciones).
- Efectos adversos: es posible una reacción de hipersensibilidad; dosis muy altas pueden causar efectos neurológicos centrales.
- ▶ Penicilina benzatínica: sólo es efectiva contra los agentes muy sensibles.
- Ciertas especies pueden ser sensibles a la penicilina G procaínica.

Usos/Indicaciones

Las penicilinas naturales siguen siendo las drogas de elección contra varias bacterias, que incluyen los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, muchos anaerobios grampositivos, espiroquetas, cocos aeróbicos gramnegativos y algunos bacilos aeróbicos gramnegativos. Por lo general, si la bacteria sigue siendo susceptible a una penicilina natural, se preferirá el uso de penicilina G o V para el tratamiento de esa infección en tanto exista una adecuada penetración de la droga en el sitio de infección y el paciente no sea hipersensible a las penicilinas.

Farmacologia/Acciones

Por lo general, las penicilinas son bactericidas contra las bacterias susceptibles y actúan por medio de la inhibición de la síntesis de mucopéptido de la pared celular, lo que da lugar a una barrera defectuosa y a un esferoplasto osmóticamente inestable. El mecanismo exacto para este efecto no ha sido definitivamente determinado, pero se ha demostrado que los antibióticos betalactámicos se unen dentro de la membrana citoplasmática de la bacteria a varias enzimas (carboxipeptidasas, transpeptidasas, endopeptidasas), las cuales están involucradas en la síntesis de la pared celular. Las diferentes afinidades que tienen los diversos beta-lactámicos por estas enzimas (también conocidas como proteínas de unión para las penicilinas) ayudan a explicar los diferentes espectros de actividad que tienen las drogas y que no se deben a la influencia de las beta-lactamasas. Al igual que otros antibióticos beta-lactámicos, las penicilinas son consideradas por lo general más efectivas contra las bacterias en crecimiento

Las penicilinas naturales (G y K) tienen espectros de actividad similares, pero la penicilina G es ligeramente más activa in vitro, sobre una base en peso, contra muchos microorganismos. Esta clase de penicilina tiene una actividad in vitro contra la mayoría de las espiroquetas y los cocos aeróbicos grampositivos y gramnegativos, pero no contra las cepas productoras de penicilinasas. Tienen actividad contra algunos bacilos aeróbicos y anaeróbicos grampositivos, tales como Bacillus anthracis, Clostridium spp (no contra C. difficile), Fusobacterium y Actinomyces. Las penicilinas naturales suelen ser inactivas contra la mayoría de los bacilos aeróbicos y anaeróbicos gramnegativos y todas las rickettsias, micobacterias, hongos, micoplasmas y virus.

Farmacocinética

La penicilina G potásica es mal absorbida por vía oral debido a una rápida hidrólisis catalizada por ácidos. Cuando se administra con el estómago vacío (en ayuno), la biodisponibilidad oral es sólo del 15-30%. Si se da con alimento, la velocidad y la extensión de absorción diminuirán.

Las penicilinas G potásica y sódica son absorbidas con rapidez después de la inyección IM y alcanzan su concentración máxima a los 20 minutos de la administración. En los caballos, se ha demostrado que si se comparan dosis equivalentes dadas vía IV e IM, la IM proveerá niveles séricos por encima de los 0,5 µg/ml durante el doble de tiempo que la vía IV (aproximadamente, 3-4 horas para la IV vs 6-7 horas para la IM).

La penicilina G procaínica es lentamente hidrolizada a penicilina G después de la inyección IM. Los niveles máximos son mucho más bajos que con la penicilina G sódica o potásica acuosas parenteral, pero los niveles séricos se mantienen por más tiempo.

La penicilina G benzatínica es también absorbida muy lentamente después de la inyección IM, y luego de ser hidrolizada a su compuesto madre. Los niveles séricos pueden ser muy prolongados, pero los niveles logrados sólo exceden la concentración inhibitoria mínima para los estreptococos más susceptibles y el uso de esta droga debería limitarse a estas infecciones cuando otras penicilinas no son prácticas.

Después de la absorción, la penicilina G es ampliamente distribuida a través de todo el cuerpo, con excepción del líquido cefalorraquídeo, articulaciones y leche. En las vacas lecheras en lactación, la relación leche:plasma es 0,2. Los niveles del líquido cefalorraquídeo son sólo el 10% o menos del encontrado en el suero cuando las meninges no están inflamadas. Estos niveles pueden ser mayores en los pacientes con las meninges inflamadas o si la probenecida se da al mismo tiempo. La afinidad por las proteínas plasmáticas es de, aproximadamente, el 50% en la mayoría de las especies.

La penicilina G es principalmente excretada sin cambios en la orina a través de mecanismos renales, tanto a través de la filtración glomerular como por secreción tubular. Las vidas medias de eliminación son muy rápidas y, por lo general, inferiores a una hora o menos en la mayoría de las especies (si la función renal es normal).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a estas drogas. Debido a que puede haber reactividad cruzada, usarlas con cuidado en aquellos en los que se ha documentado hipersensibilidad a otros antibióticos betalactámicos (por ej., cefalosporinas, cefamicinas, carbapenems).

No administrar antibióticos sistémicos por vía oral en pacientes con septicemia, shock u otras enfermedades graves, ya que la absorción del medicamento desde el tracto gastrointestinal puede estar demorada o disminuida significativamente; en estos casos se prefiere la vía parenteral (preferiblemente la IV).

Altas dosis de penicilina G sódica o potásica, en particular en los pequeños animales con anormalidades electrolíticas, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca congestiva preexistentes, pueden causar desequilibrios electrolíticos. Otras penicilinas inyectables (como la ticarcilina, carbenicilina y ampicilina) tienen cantidades significativas de sodio por gramo y pueden causar desequilibrios electrolíticos cuando se usan grandes dosis en pacientes susceptibles.

Ciertas especies (víboras, aves, tortugas, cobayos y chinchillas) son sensibles a la penicilina G procaínica.

Efectos adversos

Los efectos adversos con la penicilina no suelen ser importantes y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad (no relacionadas con la dosis) pueden manifestarse como erupciones, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemias, linfadenopatía y anafilaxis completa. En las personas, se estima que hasta el 15% de los pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas también lo será a las penicilinas. La incidencia de esta reacción cruzada en pacientes veterinarios es desconocida.

Cuando se da por vía oral, la penicilina puede causar efectos gastrointestinales (anorexia, vómito, diarrea). Debido a que las penicilinas pueden también alterar la flora intestinal, puede ocurrir una diarrea asociada con antibióticos y permitir la proliferación de bacterias resistentes en el colon (superinfecciones).

La neurotoxicidad (por ej., ataxia en los perros) ha sido asociada con dosis muy altas o con uso muy prolongado. Aunque no se considera que la penicilina sea hepatotóxica, se ha informado la elevación de las enzimas hepáticas. Otros efectos descritos en los perros incluyen: taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas cruzan la placenta, y el uso seguro de estas drogas durante la gestación no se ha establecido con firmeza, pero no se han documentado problemas teratogénicos asociados con ellas; sin embargo, usar sólo cuando los posibles beneficios superen los riesgos.

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Las penicilinas son excretadas en la leche materna en bajas concentraciones; su uso podría causar diarrea, candidiasis o respuestas alérgicas en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que sobredosis orales agudas con penicilina causen problemas significativos más allá de un malestar gastrointestinal; sin embargo, pueden ocurrir otros efectos (véase Efectos adversos). En las personas, dosis muy altas de penicilinas por vía parenteral, en especial en aquellos pacientes con enfermedad renal, han inducido efectos neurológicos centrales.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben penicilina G, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Estudios in vitro han demostrado que las penicilinas pueden tener actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando se usan junto con aminoglucósidos o cefalosporinas.
- ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS (por ej., cloranfenicol, eritromicina, tetraciclinas). Su uso con las penicilinas no es recomendado, en particular en infecciones agudas en las que el microorganismo prolifera con rapidez, ya que las penicilinas tienden a actuar mejor sobre bacterias en crecimiento activo.
- METOTREXATO. Las penicilinas pueden disminuir la eliminación renal del MTX.
- PROBENECIDA. Bloquea en forma competitiva la secreción tubular de la mayoría de las penicilinas y aumenta así sus niveles séricos y las vidas medias séricas.

Consideraciones de laboratorio

■ Como las penicilinas y otros beta-lactámicos pueden inactivar los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal), las concentraciones séricas de los aminoglucósidos puede estar falsamente disminuidas, si el paciente también recibe antibióticos beta-lactámicos y el suero es almacenado previo al análisis. Si se va a demorar la prueba, se recomienda congelar las muestras y, si es posible, tomarlas en el momento de menor concentración del antibiótico beta-lactámico.

- La penicilina G puede causar una falsa elevación de los valores séricos de ácido úrico, si se usa el método de la quelación del cobre; los métodos que usan fosfotungstato y uricasa no se ven afectados.
- Las penicilinas pueden causar determinaciones de glucosuria positivas cuando se usa la solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, *Clinitest*®). Las pruebas que emplean la glucosa oxidasa (*Test-Tape*®, *Clinistix*®) no se ven afectadas por la penicilina.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) Penicilina G potásica:
 - Para bacteriemia e infecciones sistémicas: 20.000-40.000 U/kg, IV, cada 4-6 horas, por el tiempo que sea necesario.
 - Para infecciones ortopédicas: 20.000 a 40.000 U/kg IV cada 6 horas, durante el tiempo que sea necesario.
 - Para la profilaxis en cirugía ortopédica: 40.000 U/kg, IV, 1 hora antes de la cirugía, y si la cirugía dura más de 90 minutos se da una segunda dosis.
 - Para las infecciones de tejidos blandos: 40.000-60.000 U/kg, oral, cada 8 horas, durante el tiempo que sea necesario.
 - Penicilina G procaínica: 20.000-40.000 U/kg, IM o SC, cada 12-24 horas durante el tiempo que sea necesario.
 - Penicilina G benzatínica: 40.000 UI/kg, IM, cada 5 días (Greene, Hartmann y col., 2006).
- b) Penicilina G potásica/sódica: 20.000 U/kg, IV, IM o SC, cada 6 horas.
 - Penicilina G procaínica: 22.000 U/kg, IM o SC, cada 12 horas. La dosis puede ser aumentada a 80.000 UI/kg por día; las infecciones por *Actinomyces* pueden requerir 100.000-200.000 UI/kg, IM, por día (Ford y Aronson, 1985).
- c) *Penicilina G potásica/sódica*: 20.000 U/kg, IV o IM, cada 4 horas o 40.000 UI/kg, oral, con el estómago vacío cada 6 horas.
 - Penicilina G procaínica: 20.000 U/kg, IM o SC, cada 12-24 horas
 - Penicilina G benzatínica: 40.000 UI/kg cada 5 días, IM (Kirk, 1989).
- d) Para la leptospiremia: 25.000-40.000 U/kg, IV o IM, cada 12-24 horas durante 14 días. Para el estadio de portador renal de leptospirosis: doxiciclina 5-10 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 14 días más después del tratamiento con penicilina G (Ross y Rentko, 2000).
- e) Para el tratamiento adyuvante de la septicemia: penicilina G sódica/potásica: 25.000 UI/kg, IV, cada 6 horas. Las infusiones IV demasiado rápidas pueden causar signos neurológicos; también puede ocurrir hipersensibilidad (Goodwin y Schaer, 1989).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Penicilina G potásica:
 - Para infecciones sistémicas y de tejidos blandos: 40.000 UI/kg, oral, cada 6-8 horas, durante el tiempo que sea necesario.

Penicilina G procaínica:

- Para las infecciones de tejidos blandos: 20.000 U/kg, IM o SC, cada 12 horas, durante el tiempo que sea necesario.
- Para las infecciones ortopédicas: 20.000-40.000 U/kg, IM, cada 8 horas, durante el tiempo que sea necesario.

Para los microorganismos resistentes (*Actinomyces*): 50.000-100.000 U/kg, IM o SC, cada 12 horas, durante el tiempo necesario.

Penicilina G benzatínica: 50.000 UI/kg, IM, cada 5 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

- b) Penicilina G potásica/sódica: 20.000-40.000 U/kg, IV o IM, cada 6 horas.
 - Penicilina G procaínica: 22.000 U/kg, IM o SC, cada 24 horas. Las dosis pueden ser incrementadas hasta 80.000 UI/kg por día; las infecciones por *Actinomyces* pueden requerir 100.000-200.000 UI/kg, IM, por día (Ford y Aronson, 1985).
- c) Penicilina G potásica/sódica: 20.000 U/kg, IV o IM, cada 4 horas o 40.000 U/k,g oral, con el estómago vacío cada 6 horas. Penicilina G procaínica: 20.000 U/kg, IM o SC, cada 12-24 horas.
 - Penicilina G
 benzatínica: 40.000 UI/kg cada 5 días, IM (Kirk, 1989).
- d) Penicilina G sódica o potásica: 22.000-55.000 UI/kg, IV o IM, cada 6-8 horas (Aronson y Aucoin, 1989).

HURONES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Penicilina G procaínica: 20.000-40.000 UI/kg, IM, 1 a 2 veces por día.
 - *Penicilina G sódica/potásica*: 20.000 UI/kg, SC, IM o IV, cada 4 horas o 40.000 UI/kg, oral, 3 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: penicilina G procaínica: 20.000-84.000 UI/kg, SC o IM, cada 24 horas durante 5-7 días para la espiroquetosis venérea (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Erizos: 40.000 UI/kg, IM, 1 vez por día (Smith, 2000).
- BOVINOS (y otros rumiantes, a menos que sea especificado):

Para infecciones susceptibles:

- a) Penicilina G procaínica: 44.000-66.000 U/kg, IM o SC, 1 vez por día.
 - Penicilina G benzatinica: 44.000-66.000 U/kg, IM o SC, cada 2 días (Upson, 1988).
- b) Para el complejo de la enfermedad respiratoria bovina: penicilina G procaínica 66.000 UI/kg IM o SC, 1 vez por día. A esta dosis se recomienda un tiempo de retiro de 20 días previo a faena (Hjerpe, 1986).
- c) Penicilina G Procaínica: 40.000 UI/kg, IM, 1 vez por día. Combinación de penicilina G procaínica/penicilina G benzatínica: 40.000 UI/kg, IM, por única vez (Howard, 1986).
- d) Penicilina G procaínica: 10.000-20.000 UI/kg, IM, cada 12-24 horas.
 - Penicilina G benzatínica: 10.000-20.000 UI/kg, IM o SC, cada 48 horas (Jenkins, 1986).

EQUINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para aerobios grampositivos: penicilina G potásica/sódica 10.000-20.000 U/kg, IV o IM, cada 6 horas.
 - Para infecciones importantes por grampositivos (por ej., tétanos, botulismo, enterocolitis *C. difficile* en potrillos): penicilina G sódica/potásica 22.000-44.000 U/kg, IV, cada 6 horas. Para infecciones bacterianas susceptibles: penicilina G procaínica: 22.000-44.000 U/kg, IM, cada 12 horas (Whittem, 1999).

- b) Tratamiento de portadores con infecciones de S. equi del saco gutural: la administración de penicilina G tanto por vía sistémica como tópica parece mejorar la tasa de éxito del tratamiento. Antes de la terapia tópica, extraer todo el material inflamatorio visible desde el saco gutural. Hacer una mezcla de 50 ml con gelatina/penicilina G para su instilación en el saco gutural:
 - 1) Pesar 2 gramos de gelatina (Sigma G-6650 o de gelatina hecha en casa) y agregar 40 ml de agua estéril.
 - 2) Calentar o colocar en el microondas para disolver. Enfriar a 45-50 °C.
 - Agregar 10 ml de agua estéril a 10 millones de unidades de penicilina G sódica en un frasco para inyección y mezclar con la gelatina enfriada para llegar a un volumen total de 50 ml.
 - Colocar en jeringas y dejar reposar toda la noche en la heladera.

La instilación es más fácil cuando se hace a través de un catéter introducido en la nariz y guiado endoscópicamente dentro de la abertura del saco gutural, teniendo los últimos 2,5 cm doblados en ángulo para facilitar la entrada en el colgajo del saco. Elevar la cabeza del caballo durante 20 minutos después de la infusión (Verheyen, Newton y col., 2000).

- c) Para el tratamiento del botulismo: penicilina G sódica o potásica 22.000-44.000 UI/kg, IV, 4 veces por día (no usar la vía oral) (Johnston y Whitlock, 1987).
- d) Para las paperas equinas: al inicio de la infección, cuando sólo hay fiebre y depresión: penicilina G procaínica 22.000 UI/kg, IM o SC, cada 12 horas o sales acuosas (sódica o potásica) de penicilina G 22.000 UI/kg, IM, IV o SC, cada 6 horas. Si se observa linfadenopatía en caballos que más allá de esto parecen sanos y alertas, no tratar. Si hay linfadenopatía y el caballo manifiesta depresión, fiebre, anorexia y, en especial, disnea, tratar como ya fue descrito (Foreman, 1999).
- e) Para potrillos: penicilina G sódica o potásica: 20.000-50.000 U/kg, IV, cada 6-8 horas; penicilina G procaínica: 22.000-50.000 U/Kg, IM, cada 12 horas (Brumbaugh, 1999).
- f) Para potrillos: penicilina G sódica o potásica: 20.000 a 50.000 U/kg, IV, cada 6 horas; penicilina G procaínica: 20.000 a 50.000 U/kg, IM, cada 6 horas (Furr, 1999).

PORCINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Penicilina G procaínica: 40.000 UI/kg, IM, 1 vez al día.
 Combinación penicilina G procaínica/penicilina G benzatínica: 40.000 UI/kg, IM, como única dosis (Howard, 1986).
- Penicilina G procaínica: 6600 UI/kg, IM, 1 vez al día durante no más de 4 días.
 - Combinación penicilina G procaínica/penicilina G benzatínica: 11.000-22.000 UI/kg, IM, como única dosis (Wood, 1986).

M AVES:

Para infecciones susceptibles:

a) En pavos: combinación penicilina G procaínica/penicilina G benzatínica: 100 mg/kg, IM, de cada droga, 1 vez por día o cada 2 días. Usar con cuidado en las aves pequeñas, ya que se puede causar toxicidad con la procaína (Clubb, 1986).

Controles

Debido a que, por lo general, las penicilinas tienen mínima toxicidad, el control de la eficacia suele ser lo único que se requiere, a menos que se desarrollen los signos de intoxicación. Los nive-

les séricos y el control terapéutico de la droga no se realizan como rutina con estos agentes.

Información al cliente

- Los propietarios deben ser instruidos para dar las penicilinas por vía oral con el estómago vacío, a menos que se utilice amoxicilina o se produzcan efectos gastrointestinales.
- Se debe recalcar la necesidad de cumplir con el esquema de dosificación.

Química/Sinónimos

La penicilina G es considerada una penicilina natural que se obtiene a partir de cultivos de *Penicillium chrysogenum* y está disponible en varias sales. La penicilina G potásica (también conocida como benzilpenicilina potásica, penicilina acuosa o cristalina) se presenta como cristales blancos o incoloros o como un polvo cristalino blanco. Es muy soluble en agua y poco soluble en alcohol. La potencia de la penicilina G potásica suele ser expresada en términos de unidades (U). Un mg de penicilina G potásica es equivalente a 1440-1680 U USP (1355-1595 U USP para el polvo para inyección). Después de la reconstitución, el polvo para inyección de la penicilina G potásica tiene un pH, de 6-8,5 y contiene 1,7 mEq de potasio por cada 1 millón de U.

La penicilina G sódica (también conocida como benzilpenicilina sódica, penicilina acuosa o cristalina) se presenta como cristales incoloros o blancos o como un polvo cristalino blanco a ligeramente amarillo. Aproximadamente 25 mg son solubles en 1 ml de agua. La potencia de la penicilina G sódica suele ser expresada en términos de unidades. Un mg de penicilina G sódica es equivalente a 1500-1750 U USP (1420-1667 U USP para el polvo para inyección). Después de la reconstitución, el polvo para inyección de penicilina G sódica tiene un pH de 6-7,5 y contiene 2 mEq de sodio por cada 1 millón de U.

La penicilina G procaínica (también conocida como APPG, penicilina G procaína acuosa, benzilpenicilina procaína, penicilina G procaína, benzilpenicilina procaínica) es la sal monohidrato procaínica de la penicilina G. In vivo es hidrolizada a penicilina G y actúa como una forma de depósito de la penicilina G. Se presenta como cristales blancos o un polvo cristalino blanco muy fino. Aproximadamente, 4-4,5 mg son solubles en 1 ml de agua y 3,3 mg son solubles en 1 ml de alcohol. La potencia de la penicilina G procaínica suele ser expresada en términos de unidades. Un mg de penicilina G procaínica es equivalente a 900-1050 U USP. La suspensión comercializada para inyección está amortiguada con citrato de sodio y tiene un pH de 5-7,5. Tiene metilparabeno y propilparabeno como conservantes.

La penicilina G benzatínica (también conocida como benzilpenicilina benzatínia, penicilina G benzatína, benzilpenicilina benzatínica, dibenziletilenodiamina benzilpenicilina) es la sal benzatínica tetrahidrato de la penicilina G. Es hidrolizada in vivo a penicilina G y actúa como una forma de acción prolongada de la penicilina G. Se presenta como un polvo cristalino inodoro, blanco. Su solubilidad es 0,2-0,3 mg/ml en agua y 15 mg/ml en alcohol. Un mg de penicilina G benzatínica es equivalente a 1090-1272 U USP. La suspensión comercializada para inyección está amortiguada con citrato de sodio y tiene un pH de 5-7,5. Se preserva con metilparabeno y propilparabeno.

La penicilina G también puede ser conocida como: benzilpenicilina, penicilina G cristalina, penicilina, *Bicillin C-R®*, *Masti-Clear®*, *Permapen®* y *Pfizerpen®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las penicilinas G sódica y potásica deben ser protegidas de la humedad para prevenir la hidrólisis de los compuestos. Las table-

tas y el polvo para solución oral de penicilina G potásica deben ser almacenados a temperatura ambiente en envases herméticos; evitar la exposición al excesivo calor. Después de la reconstitución, el polvo para solución oral debe ser almacenado a 2-8 °C (en heladera) y desechado después de 14 días.

La penicilina G sódica y potásica en polvo para inyección puede ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C). Después de la reconstitución, la solución inyectable es estable durante 7 días, si se mantiene en la heladera (2-8 °C) y durante 24 horas a temperatura ambiente.

La penicilina G procaínica debe ser almacenada a 2-8 °C; evitar el congelamiento. La penicilina G benzatínica debe ser almacenada a 2-8 °C.

Todos los líquidos utilizados con frecuencia por la vía IV (algunos productos con dextrán son físicamente incompatibles) y las siguientes drogas son físicamente compatibles con la penicilina G potásica: ácido ascórbico inyectable, cloruro/gluconato de calcio, cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, colistimetato sódico, corticotropina, dimenhidrinato, clorhidrato de difenhidramina, sulfato de efedrina, gluceptato/lactobionato de eritromicina, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lidocaína, meticilina sódica, succinato sódico de metilprednisolona, metronidazol con bicarbonato de sodio, nitrofurantoína sódica, sulfato de polimixina B, cloruro de potasio, fosfato sódico de prednisolona, clorhidrato de procaína, edisilato de proclorperacina, yoduro sódico, sulfoisoxazol diolamina y clorhidrato de verapamilo.

Las siguientes drogas/soluciones son fisicamente incompatibles o hay datos conflictivos respecto de la compatibilidad con la penicilina G potásica inyectable: sulfato de amikacina, aminofilina, cefalotina sódica, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de dopamina, heparina sódica, clorhidrato de hidroxicina, clorhidrato de lincomicina, clorhidrato de metoclopramida, clorhidrato de oxitetraciclina, pentobarbital sódico, mesilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina, bicarbonato de sodio, clorhidrato de tetraciclina y complejo vitamínico B con vitamina C.

Las siguientes drogas/soluciones son físicamente compatibles con la penicilina G sódica inyectable: dextrán 40 al 10%, dextrosa al 5% (ocurre cierto grado de degradación, si se almacena durante 24 horas), cloruro de sodio al 0,9% (ocurre cierto grado de degradación, si se almacena durante 24 horas), cloruro/gluconato de calcio, succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, colistimetato sódico, clorhidrato de difenhidramina, lactobionato de eritromicina, sulfato de gentamicina, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de kanamicina, meticilina sódica, nitrofurantoína sódica, sulfato de polimixina B, fosfato sódico de prednisolona, clorhidrato de procaína, clorhidrato de verapamilo y complejo vitamínico B con vitamina C.

Las siguientes drogas/soluciones son físicamente incompatibles o hay datos conflictivos acerca de la compatibilidad con la penicilina G sódica inyectable: anfotericina B, sulfato de bleomicina, cefalotina sódica, clorhidrato de clorpromacina, heparina sódica, clorhidrato de hidroxicina, clorhidrato de lincomicina, succinato sódico de metilprednisolona, clorhidrato de oxitetraciclina, cloruro de potasio, mesilato de proclorperacina, clorhidrato de prometacina y clorhidrato de tetraciclina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Nota: los tiempos de retiro son sólo para las dosis autorizadas.

Penicilina G procaínica invectable 300.000 U/ml en frascos de 100 ml y 250 ml. Hay varias marcas comerciales. Según el producto, está aprobada para ser usada en bovinos, ovinos, caballos y cerdos. No intentar su uso en caballos destinados a consumo. No exceder los 7 días de tratamiento en las vacas lecheras no lactantes, bovinos de carne, cerdos y ovinos, y 5 días en bovinos lecheros en lactación. El tratamiento no debe exceder los 4 días consecutivos.

Los tiempos de retiro varían según el producto, y están establecidos para la dosis autorizada de 6600 U/kg 1 vez por día (rara vez usada en la práctica clínica en la actualidad). Los tiempos de retiro reales pueden ser más prolongados. Tiempo de retiro previo a ordeñe (a las dosis autorizadas) = 48 horas. Tiempos de retiro previo a faena: en terneros no rumiantes = 7 días; bovinos = 4-10 días; ovinos= 8-9 días; cerdos= 6-7 días; véase el prospecto para más información.

Penicilina G procaínica en jeringas para mastitis de 100.000 U/ml en unidades de 10 ml: Go-Dry (G.C. Hanford) (productos de venta libre). Tiempo de retiro previo a ordeñe (a las dosis autorizadas) = 72 horas. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 14 días. Sólo para uso en vacas secas. Masti-Cear® (G.C. Hanford). Tiempo de retiro previo a ordeñe (a las dosis autorizadas) = 60 días. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 3 días. Administrar durante no más de 3 aplicaciones consecutivas o los tiempos de retiro deberán prolongarse.

Hay también jeringas para mastitis en combinación con novobiocin (Albadry Plus®) o dihidroestreptomicina (Quartermaster®).

Penicilina G benzatínica (150.000 U/ml) con penicilina G procaínica (150.000 U/ml) inyectable en frascos de 100 ml y 250 ml. Hay muchas marcas comerciales. Aprobados (la mayoría de los productos) en caballo y bovinos para carne. No aprobados para caballos destinados a consumo. Tiempo de retiro previo a faena: bovinos = 30 días (a las dosis autorizadas). Las especies en las que se puede usar y los tiempos de retiro pueden variar con el producto; véase el prospecto del producto que se está usando.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Penicilina G (acuosa) sódica (polvo para inyección): 5.000.000 U y 20.000.000 U por frasco; Pfizerpen® (Pfizer); genérico (Sandoz);

Penicilina G (acuosa) potásica (inyectable premezclada, congelada): 1.000.000 U, 2.000.000 U y 3.000.000 U en 50 ml en envases Galaxy; genérico (Baxter); (Rx).

Penicilina G procaínica (inyectable): 600.000 U/frasco en Tubex de 1 ml y 1.200.000 U/frasco en Tubex de 2 ml; genérico; (Monarch); (Rx).

Penicilina G benzatínica (inyectable IM): 600.000 U/dosis en Tubex de 1 ml; 1.200.000 U/dosis en Tubex de 2 ml e Isoject de 2 ml; 2.400.000 U/dosis en jeringas precargadas de 4 ml; Bicillin L-A® (Monarch); Permapen® (Roerig); (Rx).

Penicilina G benzatínica/penicilina G procaínica (para inyección IM): 600.000 U/dosis (300.000 U de cada tipo de penicilina) en Tubex de 1 ml; 1.200.000 U/dosis (600.000 U de cada tipo de penicilina) en Tubex de 2 ml; 2.400.000 U/dosis (1.200.000 U de cada tipo de penicilina) en jeringas de 4 ml; 1.200.000 U/dosis (900.000 U de penicilina G benzatínica y 300.000 U de penicilina G procaínica) en Tubex de 2 ml; Bicillin C-R® y Bicillin C-R 900/300® (Monarch); (Rx).

PENICILINA V POTÁSICA

Fenoximetilpenicilina

ANTIBIÓTICO DEL TIPO PENICILINA PARA USO ORAL

Consideraciones al recetar

- Penicilina natural oral.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida (a menos que no haya otras opciones).
- ▶ Efectos adversos: posibles efectos gastrointestinales o hipersensibilidad.
- Es mejor administrar con el estómago vacío.

Usos/indicaciones

Las penicilinas se han empleado para un amplio rango de infecciones en varias especies o véase Posologías para más información.

Farmacología/Acciones

Las penicilinas naturales (G v K) tienen espectros de actividad similares, pero la penicilina G es ligeramente más activa in vitro, sobre una base en peso, contra muchos microorganismos. Esta clase de penicilina tiene actividad in vitro contra la mayoría de las espiroquetas y los cocos aeróbicos grampositivos y gramnegativos, pero no contra las cepas productoras de penicilinasas. Tienen actividad contra algunos bacilos aeróbicos y anaeróbicos grampositivos, tales como Bacillus anthracis, Clostridium spp (no contra C. difficile), Fusobacterium y Actinomyces. Las penicilinas naturales suelen ser inactivas contra la mayoría de los bacilos aeróbicos y anaeróbicos gramnegativos y todas las rickettsias, micobacterias, hongos, micoplasmas y virus. Aunque la penicilina V puede ser ligeramente menos activa que la penicilina G contra los microorganismos susceptibles a las penicilinas naturales, sus características absortivas superiores después de la administración oral la hacen una mejor elección contra infecciones leves a moderadamente graves cuando se desea la administración oral en monogástricos.

Por lo general, las penicilinas son bactericidas contra las bacterias susceptibles y actúan por inhibición de la síntesis de mucopéptido en la pared celular, lo que da lugar a una barrera defectuosa y a un esferoplasto osmóticamente inestable. El mecanismo exacto para este efecto no ha sido determinado en forma definitiva, pero se ha demostrado que los antibióticos beta-lactámicos se unen dentro de la membrana citoplasmática de la bacteria a varias enzimas (carboxipeptidasas, transpeptidasas, endopeptidasas) involucradas en la síntesis de la pared celular. Las diferentes afinidades que tienen los diversos beta-lactámicos por estas enzimas (también conocidas como proteínas de unión para las penicilinas) ayudan a explicar los diferentes espectros de actividad que tienen las drogas y que no se explican por la influencia de las beta-lactamasas. Al igual que otros antibióticos beta-lactámicos, las penicilinas son consideradas, por lo general, más efectivas contra las bacterias en crecimiento activo.

Farmacocinética

La farmacocinética de la penicilina V es muy similar a la de la penicilina G, con la excepción de la biodisponibilidad oral y el porcentaje de droga que se une a las proteínas plasmáticas. La penicilina V es significativamente más resistente a la inactivación catalizada por ácidos en el intestino, y la biodisponibilidad después de la administración oral en las personas es, aproximadamente, 60-73%. En las especies veterinarias, la biodisponibilidad en los terneros es de sólo el 30%, pero estudios llevados a cabo con caballos y perros mostraron que los niveles séricos terapéuticos pueden alcanzarse después de la administración oral. En los perros, la presencia de alimento disminuirá la velocidad y la extensión de la absorción.

La distribución de la penicilina V sigue a la de la penicilina G pero, al menos en las personas, la droga está unida a las proteínas plasmáticas en mayor extensión (aproximadamente el 80% con la penicilina V vs el 50% con la penicilina G).

Al igual que la penicilina G, la penicilina V se excreta con rapidez por la orina a través de los riñones. Las vidas medias de eliminación son, por lo general, menores a una hora con función renal normal; se informó una vida media de eliminación de 3,65 horas posterior a la administración oral en caballos (Schwark y col., 1983).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a estas drogas. Debido a que puede haber reacción cruzada, usarlas con cuidado en aquellos en los que se ha documentado hipersensibilidad a otros antibióticos betalactámicos (por ej., cefalosporinas, cefamicinas, carbapenems).

No administrar antibióticos sistémicos por vía oral en pacientes con septicemia, shock y otras graves enfermedades, ya que la absorción del medicamento desde el tracto gastrointestinal puede estar significativamente demorada o disminuida. En estos casos, se prefiere la ruta parenteral (de preferencia la IV).

Efectos adversos

Los efectos adversos con las penicilinas no suelen ser importantes y tienen una frecuencia de presentación relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden producirse con estos agentes y se pueden manifestar como erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemias, linfadenopatía o anafilaxis completa. En las personas, se estima que el 15% de los pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas también la tendrán hacia las penicilinas. La incidencia de esta reacción cruzada en los pacientes veterinarios es desconocida.

Cuando se administran por vía oral, las penicilinas pueden causar efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea). Debido a que pueden también alterar la flora gastrointestinal, puede ocurrir una diarrea asociada con antibióticos y permitir la proliferación de bacterias resistentes en el colon (superinfecciones).

La neurotoxicidad (por ej., ataxia en perros) ha sido asociada con dosis muy altas o con el uso muy prolongado. Aunque las penicilinas no son consideradas hepatotóxicas, se ha descrito la elevación de las enzimas hepáticas. Otros efectos descritos en perros incluyen taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas cruzan la placenta y su uso seguro durante la gestación no ha sido establecido con firmeza, pero no se han documentado efectos teratogénicos asociados con ellas; sin embargo, usar sólo cuando los posibles beneficios superen los riesgos. Ciertas especies (víboras, aves, tortugas, cobayos y chinchillas) son sensibles a las penicilinas. Dosis altas de penicilina G sódica/potásica, en particular en los pequeños animales con anormalidad electrolítica, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca congestiva preexistentes. Pueden causar desequilibrios electrolíticos. Otras penicilinas inyectables (como la ticarcilina, la carbenicilina y la ampicilina) tienen cantidades significativas de sodio por gramo y pueden causar desequilibrios electrolíticos cuando se usan en grandes dosis en pacientes susceptibles.

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Las penicilinas son excretadas en la leche materna en bajas concentraciones, y su uso podría causar diarrea, candidiasis o reacciones alérgicas en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que sobredosis agudas orales de penicilina causen problemas significativos más allá de un malestar gastrointestinal, pero otros efectos son posibles (véase Efectos adversos). En las personas, dosis muy altas de penicilinas por vía parenteral, en especial en pacientes con enfermedad renal, han inducido efectos neurológicos centrales.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben penicilina V potásica, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. Estudios in vitro han demostrado que las penicilinas pueden tener una acción sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando se usan junto con aminoglucósidos o cefalosporinas.
- ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS (por ej., cloranfenicol, eritromicina, tetraciclinas). No se recomienda su uso con penicilinas, en particular en infecciones agudas en las que el microorganismo prolifera con rapidez, ya que las penicilinas actúan mejor sobre las bacterias en crecimiento activo.
- METOTREXATO. Las penicilinas pueden disminuir la eliminación renal del MTX.
- PROBENECIDA. Bloquea en forma competitiva la secreción tubular de la mayoría de las penicilinas y aumenta, de esta forma, sus niveles séricos y las vidas medias séricas.

Consideraciones de laboratorio

- Como las penicilinas y otros beta-lactámicos pueden inactivar los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal), las concentraciones séricas de los aminoglucósidos pueden estar falsamente disminuidas, si el paciente también recibe antibióticos beta-lactámicos y el suero es almacenado antes del análisis. Si se va a demorar la prueba, se recomienda congelar las muestras y, si es posible, tomarlas en el momento de menor concentración del antibiótico beta-lactámico.
- La penicilina V puede causar falsas elevaciones de los valores séricos de ácido úrico, si se utiliza el método de la quelación del cobre; los métodos que usan el fosfotungstato y la uricasa no se ven afectados.
- Las penicilinas pueden causar falsos positivos en las determinaciones de la glucosuria cuando se usa la solución de sulfato cúprico (solución de Benedict, *Clinitest*®). Las pruebas que emplean el método de la glucosa oxidasa (*Tes-Tape®*, *Clinistix®*) no se ven afectadas por la penicilina.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones susceptibles:

a) 5,5-11 mg/kg, oral, cada 6-8 horas (Aronson y Aucoin, 1989).

b) Para las infecciones de tejidos blandos: 10 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 7 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

FELINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 5,5-11 mg/kg, oral cada 6-8 horas (Aronson y Aucoin, 1989).
- b) Para las infecciones de tejidos blandos: 10 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 7 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

EQUINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 110.000 U/kg (68,75 mg/kg) oral cada 8 horas (puede producir niveles supraóptimos contra infecciones no complicadas causadas por microorganismos susceptibles) (Schwark y col., 1983).
- b) 110.000 U/kg, oral, cada 6-12 horas (Brumbaugh, 1987).

Controles

■ Debido a que las penicilinas suelen tener mínima toxicidad, verificar la eficacia suele ser lo único requerido, a menos que se presenten signos de intoxicación. Los niveles séricos y el control terapéutico de la droga no se realizan como rutina.

Información al cliente

- Salvo que el veterinario de instrucciones diferentes, esta droga debe darse con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida.
- Mantener la suspensión oral en la heladera y desechar el remanente no usado después de 14 días.

Química/Sinónimos

La penicilina V, una penicilina natural, es producida por *Penicillium chrysogenum* y suele ser comercializada como una sal de potasio. La penicilina V potásica se presenta como polvo cristalino, blanco e inodoro, muy soluble en agua y poco soluble en alcohol. La potencia de la penicilina V potásica suele ser expresada en términos de peso (en mg) de penicilina V, pero también se pueden usar unidades (U). Un mg de penicilina V potásica es equivalente a 1380-1610 U USP de penicilina V. Sin embargo, los fabricantes mencionan que, en general, 125 mg de penicilina V potásica son, aproximadamente, equivalentes a 200.000 U USP de penicilina V.

La penicilina V también puede ser conocida como: fenoximetilpenicilina, penicilina, fenoximetil, fenomicilina, genoximetil penicilina, fenoximetilpenicilinum y *Veetids*®.

Almacenamiento/Estabilidad

La penicilina V potásica en tabletas y en polvo para solución oral debe ser almacenada en envases herméticos mantenidos a temperatura ambiente (15-30 °C). Después de la reconstitución, la solución oral debe ser almacenada a 2-8 °C (en heladera) y cualquier remanente no usado debe ser desechado a los 14 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Penicilina V potásica (tabletas): 250 mg y 500 mg; Veetids® (Geneva); genérico; (Rx).

Penicilina V potásica (polvo para solución oral): 25 mg/ml y 50 mg/ml en frascos de 100 y 200 ml; *Veetids*® (Geneva); genérico; (Rx).

PENTAZOCINA, LACTATO DE PENTAZOCINA, CLORHIDRATO DE

Talwin®

AGONISTA OPIÁCEO PARCIAL

Consideraciones al recetar

- Analgésico agonista opiáceo parcial usado en varias especies; su empleo está disminuyendo.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida.
- Cuidado: trauma craneano, aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo u otra disfunción del SNC, hipotiroidismo, grave insuficiencia renal, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison) y pacientes gerontes o muy debilitados.
- No es un sustituto del tratamiento quirúrgico o médico para los caballos con cólico.
- Efectos adversos: CABALLOS: ataxia transitoria, excitación del SNC, aumento de la frecuencia del pulso y la respiración. PERROS: la salivación es el más prevalente; ataxia, temblores finos, convulsiones, emesis y tumefacción en el sitio de inyección son efectos posibles.
- GATOS: su uso es controvertido; puede causar reacciones disfóricas.
- ▶ Es una sustancia controlada clase IV.

Usos/Indicaciones

La pentazocina está autorizada para disminuir el dolor del cólico en los caballos y para aliviar el dolor que acompaña la recuperación posquirúrgica de fracturas, traumas y desórdenes espinales en los perros. También ha sido usada como analgésico en gatos (véase Efectos adversos) y en cerdos.

Farmacología/Acciones

Si bien se considera un agonista opiáceo parcial, la pentazocina exhibe muchas de las características de un verdadero agonista opiáceo. Se ha informado que tiene una potencia analgésica equivalente a la mitad de la morfina y 5 veces la de la meperidina. Es un antagonista muy débil de los receptores *mu* cuando se compara con la naloxona. No antagonizará la depresión respiratoria causada por drogas morfinomiméticas, pero puede inducir síntomas de abstinencia en las personas con dependencia física a los narcóticos.

Más allá de sus propiedades analgésicas, la pentazocina puede causar depresión respiratoria, disminución de la motilidad gastrointestinal y sedación, y posee efectos antitusivos. Tiende a tener menos cualidades sedantes en los animales que otros opiáceos y, por lo general, no se usa como medicamento preoperatorio.

En los perros, la pentazocina puede causar una disminución transitoria de la presión sanguínea; en las personas, se puede observar un aumento del volumen minuto, la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea.

Farmacocinética

La pentazocina es bien absorbida después de la administración oral, IM o SC. Debido a un alto efecto de primer paso, sólo el 20% de una dosis oral ingresará a la circulación sistémica en pacientes con función hepática normal.

Después de la absorción, la droga se distribuye ampliamente en los tejidos. En el equino, se ha observado una afinidad a las proteínas plasmáticas del 80%. La pentazocina cruza la placenta y los niveles séricos en los neonatos fueron equivalentes al 60-65% de los maternos al parto. No se sabe con claridad si cruza hacia la leche materna y en qué grado.

La droga se metaboliza principalmente en el hígado, y los metabolitos resultantes se excretan a través de los riñones. En el caballo, aproximadamente el 30% de una dosis dada se excreta como glucurónido. La pentazocina y sus metabolitos han sido detectados en la orina equina hasta 5 días después de una inyección. Parecería que menos del 15% de la droga se excreta por los riñones sin modificar.

Se han documentado las vidas medias plasmáticas para varias especies: personas = 2-3 horas; raza Pony = 97 minutos; perros = 22 minutos; gatos = 84 minutos; cerdos = 49 minutos. El volumen de distribución varió desde un valor alto como 5,09 L/kg en la raza Pony hasta uno de 2,78 L/kg en los gatos. En los caballos, el inicio de acción es de 2-3 minutos posteriores a la administración IV, produciéndose el efecto máximo a los 5-10 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La droga está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la misma. Todos los opiáceos deben ser usados con cuidado en aquellos pacientes con hipotiroidismo, grave insuficiencia renal, insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison), y en gerontes o animales muy debilitados.

Al igual que otros opiáceos, la pentazocina debe ser usada con mucho cuidado en pacientes con trauma craneano, aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo u otra disfunción del SNC (por ej., coma). No debe emplearse en lugar de un apropiado tratamiento médico y/o quirúrgico en los casos de cólico equino, sino sólo como adyuvante en el manejo del dolor.

Efectos adversos

En los perros, el efecto adverso más predominante después de la administración parenteral es la salivación. Otros posibles efectos colaterales a las dosis usuales incluyen temblores musculares finos, emesis y tumefacción en el sitio de inyección. Con dosis muy altas (6 mg/kg), los perros desarrollaron ataxia, temblores musculares finos, convulsiones y tumefacción en el sitio de inyección.

Los caballos pueden desarrollar ataxia transitoria y signos clínicos de excitación neurológica central. La frecuencia del pulso y la respiración puede mostrar un leve aumento.

El uso de la pentazocina en gatos es controvertido. Algunos veterinarios declaran que la droga causa reacciones disfóricas que impiden su uso en esta especie mientras que otros están en desacuerdo y mencionan que puede ser usada con seguridad.

Seguridad en reproducción y lactancia

Debido a que no se han hecho estudios reproductivos en perros, los fabricantes no recomiendan su uso en perras preñadas o para reproducción. Los estudios llevados a cabo con animales de laboratorio no han mostrado ninguna indicación de teratogenicidad. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Su uso seguro durante la lactación no ha sido establecido.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información sobre situaciones de sobredosis aguda con

pentazocina. Para la ingestión oral, el intestino debe ser vaciado, si está indicado y es seguro. Los signos clínicos deben ser manejados por medio de tratamiento de sostén (oxígeno, agentes presores, líquidos IV, ventilación mecánica), y la depresión respiratoria puede tratarse con naloxona. Pueden ser necesarias dosis repetidas de naloxona.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben pentazocina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS DEPRESORES DEL SNC (por ej., agentes anestésicos, antihistamínicos, fenotiacinas, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc.). Pueden causar aumento de la depresión del SNC o respiratoria; puede ser necesario disminuir la dosis.
- FLUOXETINA (y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede aumentar los riesgos de síndrome serotoninérgico.

Consideraciones de laboratorio

 La pentazocina puede causar disminuciones del 17-hidroxicorticosteroide urinario.

Posologías

CANINOS:

Para analgesia:

- a) En un primer momento: 1,65 mg/kg (hasta 3,3 mg/kg) IM. Por lo general, la duración del efecto es 3 horas. Si la dosis se repite, usar diferentes sitios de inyección (Prospecto del producto; *Talwin®-V* Winthrop).
- b) 1-6 mg/kg, IM o SC, cada 1-3 horas (Hendrix y Hansen, 2000).
- c) 1-4 mg/kg, IM o IV, cada 2-4 horas (Otero, 2006a).

FELINOS:

Nota: la pentazocina puede causar disforia en los gatos; se recomienda buscar una alternativa analgésica.

HURONES:

a) 5-10 mg/kg, SC o IM, cada 4 horas (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Conejos: analgesia posquirúrgica: 5-20 mg/kg, SC, IV o IM cada 4 horas (Ivey y Morrisey, 2000).

EQUINOS:

Hay estudios que han demostrado que la pentazocina no es tan efectiva como analgésico como el butorfanol o la flunixina en los caballos. Muchos veterinarios no recomiendan más su uso (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS).

Para analgesia:

- a) 0,33 mg/kg, IV lenta en la yugular. En los casos de dolor grave, se puede dar una segunda dosis (0,33 mg/kg) IM a los 15 minutos (Prospecto del producto; *Talwin®-V* Winthrop).
- b) 0,4-0,9 mg/kg IV. La duración del efecto analgésico puede ser de sólo 10-30 minutos después de una dosis IV (Thurmon y Benson, 1987).
- c) Para sujeción química estándar en castraciones: administrar acepromacina 0,088 mg/kg (o 40 mg/450 kg) IV; una vez transcurridos 10 minutos, cuando el paciente evidencie tranquilización, administrar pentazocina 0,5 mg/kg (225 mg/450 kg), IV, y luego administrar un anestésico local a

cada cordón y en los sitios de incisión en la superficie ventral del escroto (Abrahamsen, 2007b).

PORCINOS:

Para analgesia:

a) 2 mg/kg, IM, cada 4 horas, según sea necesario (Jenkins, 1987).

Controles

- Eficacia analgésica.
- Frecuencia y profundidad respiratoria.
- Apetito/función intestinal.
- Efectos sobre el SNC.

Información al cliente

■ Los clientes deben informar cualquier cambio significativo en la conducta, apetito, función intestinal o urinaria en los animales.

Química/Sinónimos

La pentazocina, un opiáceo agonista parcial sintético, es comercializada como dos sales diferentes. El clorhidrato, el cual se encuentra en las formulaciones orales, se presenta como un polvo cristalino blanco. Es soluble en agua y libremente soluble en alcohol. El producto inyectable se prepara con pentazocina base y el agregado de ácido láctico. Esto permite que la droga sea soluble en agua. El pH de este producto está ajustado a un rango de 4-5. La pentazocina es una base débil con un pK, aproximado de 9.

La pentazoncina es también conocida como: NIH-7958, NSC-107430, pentazocinum, Win-20228, Talacen® y Talwin®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas deben ser almacenadas a temperatura ambiente en envases herméticos y resistentes a la acción de la luz. El producto inyectable debe ser mantenido a temperatura ambiente; evitar el congelamiento.

Los siguientes agentes son físicamente compatibles cuando se mezclan con el lactato de pentazocina: sulfato de atropina, clorhidrato de benzquinamida, tartrato de butorfanol, clorhidrato de clorpormacina, dimenhidrinato, clorhidrato de difenhidramina, droperidol, citrato de fentanilo, hidromorfona, clorhidrato de hidroxicina, clorhidrato de meperidina, metoclopramida, sulfato de morfina, edisilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina y bromhidrato de escopolamina. Los siguientes agentes son físicamente incompatibles cuando se mezclan con el lactato de pentazocina: aminofilina, amorbarbital sódico, megluminato de flunixina, glicopirrolato, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, secobarbital sódico y bicarbonato de

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Pentazocina, lactato de (inyectable): 30 mg/ml en frascos de 10 ml, Uni-amps & ampollas; 1 y 2 ml en Carpuject de 2 ml; Talwin® (Abbott Hospital Products); (Rx; C-IV).

Pentazocina, clorhidrato de y naloxona, clorhidrato de (tabletas ranuradas): 50 mg (como clorhidrato) y 0,5 mg de naloxona; Talwin NX® (Sanofi Winthrop); genérico; (Royce); (Rx; C-IV).

Pentazocina, clorhidrato de y aspirina (tabletas): 12,5 mg (con 325

mg de aspirina); Talwin® Compound (Sanofi Winthrop); (Rx; C-

Pentazocina, clorhidrato de y acetaminofeno (tabletas): 25 mg (con 650 mg de acetaminofeno); Talacen® (Sanofi Winthrop); genérico; (Rx; C-IV).

PENTOBARBITAL SÓDICO

Nembutal®

BARBITÚRICO

Nota: el pentobarbital y las combinaciones con pentobarbital (por ej., fenitoína) para eutanasia tienen una monografía independiente con el título de Eutanásico con pentobarbital.

Consideraciones al recetar

- ▶ Barbitúrico utilizado terapéuticamente como un sedante/anestésico y para el tratamiento de las convulsiones intratables; también se usa como eutanásico
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, enfermedad hepática grave, nefritis o grave depresión respiratoria (en grandes dosis). Cuidado: hipovolemia, anemia, función hipoadrenal en el límite, o enfermedad cardíaca o respiratoria. Usar con cuidado en gatos (sensibles a la depresión respiratoria).
- ▶ Efectos adversos: depresión respiratoria (si se usa para anestesia, tener disponible un soporte ventilatorio), hipotermia o excitación posanestésica (perros).
- ▶ Cuando se administra por vía IV, hacerlo LENTA-MENTE (a menos que sea para eutanasia); muy irritante si se administra SC o en forma perivascular; no dar por vía intraarterial.
- Numerosas interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Alguna vez, el pentobarbital fue el principal agente utilizado para la anestesia general en los pequeños animales pero ha sido totalmente suplantado por los anestésicos inhalatorios. Aún es usado con frecuencia como anestésico en situaciones de laboratorio para roedores y, en ocasiones, como sedante en perros y gatos.

El pentobarbital puede emplearse para el manejo de las convulsiones intratables secundarias a agentes convulsivantes (por ej., estricnina) o secundarias a toxinas neurológicas (por ej., tétanos). No debe ser usado para el tratamiento de las convulsiones causadas por la intoxicación con lidocaína. Para el estado epiléptico refractario no controlado con diazepam y fenobarbital, se puede emplear pentobarbital, pero algunos prefieren el propofol, ya que causa menos depresión cardiovascular y la recuperación es más tranquila.

El pentobarbital ha sido utilizado como sedante y anestésico en caballos, bovinos, cerdos, ovinos y caprinos. A menudo, la droga se administra después de un preanestésico para reducir las dosis y los efectos colaterales resultantes del pentobarbital.

El pentobarbital es el principal ingrediente activo de varias soluciones eutanásicas. Esta indicación se discute en la monografía Eutanásico con pentobarbital.

Farmacología/Acciones

Si bien los barbitúricos suelen ser considerados depresores del SNC, pueden provocar alteración de todos los niveles de la actividad del SNC, desde una excitación paradójica hasta un coma profundo y muerte. Más allá de que los mecanismos exactos para los efectos neurológicos centrales causados por los barbitúricos son desconocidos, se ha demostrado que inhiben la liberación de la acetilcolina, la norepinefrina y el glutamato. Los barbitúricos también tienen efectos sobre el GABA y se considera que el pentobarbital es GABA-mimético. A dosis anestésicas altas, los barbitúricos inhiben la captación de calcio en las terminaciones nerviosas.

El grado de depresión producido depende de la dosis, la vía de administración, la farmacocinética de la droga y la especie tratada. Además, los efectos pueden verse alterados por la edad del paciente, el estado físico y el uso concurrente de otras drogas. Los barbitúricos deprimen la corteza sensitiva, disminuyen la actividad motora y producen sedación a bajas dosis. En las personas, reducen el estadio de movimientos oculares rápidos del sueño (estadio REM). Los barbitúricos no tienen una verdadera actividad intrínseca analgésica.

En la mayoría de las especies, los barbitúricos causan una depresión respiratoria dependiente de la dosis, pero en algunas pueden causar una ligera estimulación respiratoria. A dosis sedantes/hipnóticas, la depresión respiratoria es similar a la ocurrida durante el sueño fisiológico normal. A medida que la dosis aumenta, el centro respiratorio bulbar sufre una depresión progresiva con las disminuciones resultantes en la frecuencia, profundidad y volumen. El paro respiratorio puede ocurrir a dosis 4 veces inferiores a aquellas que producen el paro cardíaco. Estas drogas deben ser usadas con mucha precaución en los gatos, los cuáles son particularmente sensibles a la depresión respiratoria causada por los barbitúricos.

Más allá del paro cardíaco, cuando se emplean a dosis eutanásicas, los barbitúricos tienen otros efectos cardiovasculares. En el perro, el pentobarbital ha demostrado causar taquicardia y disminución de la contractilidad miocárdica, volumen sistólico, presión arterial media y resistencia periférica total.

Los barbitúricos causan reducción del tono y la motilidad de la musculatura intestinal, probablemente secundario a su acción depresora central. Los tiobarbitúricos (tiamilal, tiopental) pueden causar, después de la depresión inicial, un aumento tanto en el tono como en la motilidad de la musculatura intestinal; sin embargo, estos efectos no parecen tener mucha importancia clínica. La administración de barbitúricos reduce la sensibilidad de la placa motora terminal a la acetilcolina provocando, de esta forma, una ligera relajación del músculo esquelético. Debido a que la musculatura no es relajada del todo, puede ser necesario aplicar otros relajantes musculares para los procedimientos quirúrgicos.

No hay un efecto directo sobre el riñón pero puede ocurrir un grave deterioro de la función renal secundario a los efectos hipotensores en situaciones de sobredosis. La función hepática no se ve afectada en forma directa ante el uso agudo, pero la inducción enzimática microsomal hepática está bien documentada con la administración prolongada de los barbitúricos (en especial el fenobarbital). Aunque reducen el consumo de oxígeno en todos los tejidos, no hay cambios medibles en la tasa metabólica cuando se dan a dosis sedantes. La tasa metabólica basal puede estar reducida con la resultante disminución de la temperatura corporal cuando los barbitúricos se administran a dosis anestésicas.

Farmacocinética

El pentobarbital es absorbido con bastante rapidez desde el intestino después de la administración oral o rectal, y las concentraciones plasmáticas máximas ocurren entre 30-60 minutos después de la dosificación oral en las personas. Por lo general, el inicio de la acción suele ocurrir dentro de los 15-60 minutos después de la dosis oral y dentro del minuto posterior a la administración IV.

El pentobarbital, al igual que todos los barbitúricos, se distribuye con rapidez a todos los tejidos del cuerpo, encontrándose las concentraciones más altas en el hígado y el cerebro. Tiene una afinidad del 35-45% por las proteínas plasmáticas en humanos. Aunque es menos lipofílico que los barbitúricos de acción ultracorta (por ej., el tiopental), el pentobarbital es muy liposoluble, y el alto contenido de grasa del paciente puede alterar las cualidades distributivas de la droga. Todos los barbitúricos cruzan la placenta e ingresan en la leche (en concentraciones bastante inferiores a las plasmáticas).

El pentobarbital es metabolizado en el hígado, principalmente por oxidación. La excreción de la droga no aumenta de modo apreciable por incrementar el flujo urinario o alcalinizar la orina. Los rumiantes (en especial, los ovinos y los caprinos) metabolizan el pentobarbital a una velocidad muy rápida. La vida media de eliminación en los caprinos es 0,9 horas, aproximadamente. Por el contrario, la vida media en perros es de alrededor de 8 horas; en el hombre, varía entre 15 y 50 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Usar con cautela en pacientes hipovolémicos, anémicos que tienen una función hipoadrenal en el límite, o que presentan enfermedad cardíaca o respiratoria. Las grandes dosis están contraindicadas en pacientes con nefritis o grave disfunción respiratoria. Los barbitúricos están contraindicados en los pacientes con grave enfermedad hepática o que han mostrado previamente reacciones de hipersensibilidad a la droga.

Cuando se administra por vía IV, hacerlo LENTAMENTE. No se recomienda su uso para una cesárea, debido a la depresión respiratoria fetal. Los gatos tienden a tener una particular sensibilidad a la depresión respiratoria causada por los barbitúricos; usar con cuidado en esta especie. Las gatas parecen ser más susceptibles a los efectos del pentobarbital que los gatos.

Efectos adversos

Debido a los efectos depresores respiratorios del pentobarbital, la actividad respiratoria debe estar controlada de cerca, y la asistencia debe estar disponible cuando se usan dosis anestésicas. El pentobarbital puede causar excitación en los perros durante la recuperación de dosis anestésicas. Puede desarrollarse hipotermia en animales que reciben pentobarbital si son expuestos a temperaturas inferiores a los 27 °C. Los barbitúricos pueden ser muy irritantes cuando se administran por vía SC o en forma perivascular; evitar este tipo de inyecciones. No administrar por vía intraarterial.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría D para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios del uso de esta droga en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga es clasificada dentro del grupo D. (Contraindicada. Estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

Tener cuidado cuando se administra en madres en lactación, ya que pequeñas cantidades de la droga se excretan en la leche materna. Se ha descrito somnolencia en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, la DL_{50} oral es 85 mg/kg y la DL_{50} IV es 40-60 mg/kg. Las muertes por ingestión de carne proveniente de animales sometidos a eutanasia con pentobarbital han sido descritas en los perros. El tratamiento de la sobredosis con pentobarbital consiste en la extracción del producto ingerido desde el intestino, si es apropiado, y ofrecer sostén respiratorio y cardiovascular. La diuresis alcalina forzada tiene poco beneficio para esta droga. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal pueden ser beneficiosas para intoxicaciones graves.

Interacciones medicamentosas

La mayoría de las interacciones clínicamente significativas se han documentado en las personas con fenobarbital; sin embargo, estas interacciones pueden también ser importantes en aquellos animales que reciben pentobarbital, en especial con el tratamiento prolongado:

- ACETAMINOFENO. Aumento del riesgo de hepatotoxicidad, en particular cuando se usan dosis grandes o administración prolongada de los barbitúricos.
- LIDOCAÍNA. Se han descrito casos de muertes cuando los perros que sufrían convulsiones inducidas por la lidocaína fueron tratados con pentobarbital. Hasta que esta interacción sea clarificada, se sugiere que las convulsiones inducidas por la lidocaína se traten, inicialmente, con diazepam.
- FENITOÍNA. Los barbitúricos pueden afectar el metabolismo de la fenitoína y ésta puede alterar los niveles de los barbitúricos; puede estar indicado el control de los niveles en sangre.
- RIFAMPINA. Puede inducir enzimas que aumentan el metabolismo de los barbitúricos.

Las siguientes drogas pueden aumentar el efecto del pentobarbital:

- ANTIHISTAMÍNICOS
- CLORANFENICOL
- **■** OPIÁCEOS
- FENOTIACINAS
- ÁCIDO VALPROICO

El pentobarbital (en particular después de la administración por tiempo prolongado) puede disminuir los efectos de las siguientes drogas o clases de drogas debido a que reduce sus concentraciones séricas:

- ANTICOAGULANTES ORALES (WARFARINA)
- **BETA-BLOQUEANTES**
- CLORANFENICOL
- CLONAZEPAM
- CORTICOSTEROIDES
- **CICLOSPORINA**
- **DOXORRUBICINA**
- DOXICICLINA (puede persistir durante semanas después de suspender la administración del barbitúrico)
- **ESTRÓGENOS**
- **■** GRISEOFULVINA
- **METADONA**
- METRONIDAZOL
- OUINIDINA
- PAROXETINA
- **FENOTIACINAS**
- **PROGESTÁGENOS**
- **TEOFILINA**
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS
- VERAPAMILO

Consideraciones de laboratorio

■ Los barbitúricos pueden causar un aumento de la retención de la **bromosulfoftaleína** y dar falsas elevaciones como resultado. Se recomienda no administrarlos dentro de las 24 horas previas a la realización de esta prueba.

Posologías

Nota: a los efectos de evitar posibles confusiones, las dosis usadas para la eutanasia se expresan por separado en la monografía correspondiente (véase Eutanásico con pentobarbital).

CANINOS:

Como sedante:

- a) 2-4 mg/kg, IV (Kirk, 1986).
- b) 2-4 mg/kg, oral, cada 6 horas (Davis, 1985a).

Para anestesia:

- a) 30 mg/kg, IV, hasta efecto (Kirk, 1986).
- b) 10-30 mg/kg, IV, hasta efecto (Morgan, 1988).
- c) 24-33 mg/kg, IV, (Booth, 1988a).

Para la sujeción química para el soporte ventilatorio (ventilación mecánica):

a) Comenzar con 4 mg/kg, IV; luego, 2-4 mg/kg/hora (administrar junto con oximorfona IV, 0,2 mg/kg [hasta 4,5 mg]; luego seguir con 0,1 mg/kg cada 2 horas) (Pascoe, 1986).

Para las convulsiones posmielografía:

- a) 2-4 mg/kg, IV, (hasta efecto) (Walter, Feeney y Johnston, 1986). Para el estado epiléptico:
- a) Dar hasta efecto; no hay una dosis específica. El rango de dosis es 3-15 mg/kg, IV, (Platt y McDonnell, 2000).
- b) 3-15 mg/kg IV LENTA hasta efecto. El objetivo es lograr una sedación profunda y no planos anestésicos quirúrgicos. Puede ser necesario repetir en 4-8 horas (Raffe, 1986).

FELINOS:

Como sedante:

- a) 2-4 mg/kg, IV, (Kirk, 1986).
- b) 2-4 mg/kg, oral, (Davis, 1985a).

Para el estado epiléptico:

- a) 5-15 mg/kg, IV, hasta efecto (Morgan, 1988).
- b) 3-15 mg/kg, IV, LENTA hasta efecto. El objetivo es lograr una sedación profunda y no planos anestésicos quirúrgicos. Puede ser necesario repetir la dosis en 4-8 horas (Raffe, 1986).

Para anestesia:

a) 25 mg/kg, IV; se pueden dar otros 10 mg/kg, IV, si la dosis inicial es inadecuada (Booth, 1988a).

■ ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Para la sujeción química:

Ratones: 30-80 mg/kg, intraperitoneal.

Ratas: 40-60 mg/kg, intraperitoneal.

Hámsteres/gerbos: 70-80 mg/kg, intraperitoneal.

Cobayos:15-40 mg/kg, intraperitoneal; 30 mg/kg, IV.

Conejos: 20-60 mg/kg, IV (Burke, 1999).

BOVINOS:

- a) 30 mg/kg, IV, hasta efecto; repetir según sea necesario para la intoxicación con hidrocarburos clorados (Smith, 1986).
- b) Como anestésico en terneros (de más de 1 mes de edad): 15-30 mg/kg, IV (Thurman y Benson, 1986).
- c) Como sedante: 1-2 g, IV, en 1 vaca adulta (dar hasta que el animal manifieste inestabilidad y debilidad del tren poste-

rior). En la mayoría de los casos, 3 g provocarán el decúbito (Thurmon y Benson, 1986).

■ EQUINOS:

Nota: por lo general, el pentobarbital no se considera un agente ideal para su uso en caballos adultos, debido al posible desarrollo de excitación y daño cuando el animal "cae sobre sus nudos" (**Nota:** droga clase 2 ARCI UCGFS).

- a) 3-15 mg/kg, IV (Robinson, 1987).
- b) 15-18 mg/kg, IV, para anestesia superficial (Schultz, 1986).

PORCINOS:

- a) 30 mg/kg, IV, hasta efecto (Howard, 1986).
- b) Como anestésico: 15-30 mg/kg, IV (Thurmon y Benson, 1986).

OVINOS:

Como anestésico:

- a) 20-30 mg/kg, IV (Thurmon y Benson, 1986).
- b) Ovinos adultos: 11-54 mg/kg, IV (la dosis promedio es 24 mg/kg, IV).

La anestesia para períodos más prolongados que 15-30 minutos requerirá dosis adicionales.

Corderos: 15-26 mg/kg, IV (inducirá anestesia durante 15 minutos). La administración adicional de 5,5 mg/kg, IV, dará otros 30 minutos de efecto (Boster, 1988a).

CAPRINOS:

Como anestésico:

- a) 20-30 mg/kg, IV (Thurmon y Benson, 1986).
- b) 25 mg/kg, IV, lenta; la duración de un efecto anestésico satisfactorio es de sólo unos 20 minutos aproximadamente. (Booth, 1988a).

Controles

- Niveles de conciencia y/o control de las convulsiones.
- Signos respiratorios y cardíacos.
- Temperatura corporal.
- Si se usa por tiempo prolongado, realizar como rutina hemograma y pruebas de función hepática.

Información al cliente

- Es mejor usar esta droga en pacientes internados o con estricta supervisión profesional.
- Si se venden formulaciones a los clientes, se deben colocar en envases resistentes y lejos del alcance de los niños.

Química/Sinónimos

El pentobarbital sódico se presenta como gránulos o polvo cristalino, blanco, inodoro y con sabor ligeramente amargo. Es muy soluble en agua y libremente soluble en alcohol. El p K_a de la droga es 7,85-8,03 y el pH de la formulación inyectable es 9-10,5. Se puede agregar alcohol o propilenglicol para dar más estabilidad al producto inyectable.

El pentobarbital puede también ser conocido como: etaminalo mebubarbital, mebumal, pentobarbitalum o pentobarbitona.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente y los supositorios mantenidos en la heladera. La solución acuosa no es muy estable y no debe ser usada si contiene precipitados. Debido a que se pueden formar precipitados, el pentobarbital sódico no debe ser agregado a soluciones ácidas.

Las siguientes soluciones y drogas son físicamente compatibles con pentobarbital sódico: soluciones con dextrosa para uso IV, solución de Ringer, solución lactada de Ringer, solución salina para uso IV, combinaciones dextrosa/salina dextrosa/Ringer, dextrosa/solución lactada de Ringer, sulfato de amikacina, aminofilina, sulfato de atropina (durante al menos 15 minutos; no 24 horas), cloruro de calcio, cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, hialuronidasa, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de lidocaína, metilsulfato de neostigmina, bromhidrato de escopolamina, bicarbonato de sodio, yoduro de sodio, tiopental sódico y clorhidrato de verapamilo.

Las siguientes drogas son físicamente incompatibles con pentobarbital sódico: clorhidrato de benzquinamida, tartrato de butorfanol, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de cimetidina, maleato de clorfeniramina, fosfato de codeína, clorhidrato de difenhidramina, droperidol, citrato de fentanilo, glicopirrolato, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de hidroxicina, insulina (regular), clorhidrato de meperidina, clorhidrato de nalbufina, bitartrato de norepinefrina, clorhidrato de oxitetraciclina, penicilina G potásica, lactato de pentazocina, fenitoína sódica, edisilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina y sulfato de estreptomicina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Pentobarbital sódico (inyectable): 50 mg/ml en *Tubex* de 2 ml; genérico; (Wyeth-Ayerst); (Rx; C-II).

El pentobarbital es una sustancia controlada clase II y se deben mantener registros detallados respecto de su uso y venta.

PENTOSANO, POLISULFATO SÓDICO DE

PPS, Cartrophen-Vet®, Elmiron®

ANTIINFLAMATORIO; MODIFICADOR DE LA OSTEOARTRITIS

Consideraciones al recetar

- Puede ser útil para el tratamiento de la osteoartritis en perros, gatos y caballos; también como terapia adyuvante de la cistitis intersticial felina (enfermedad idiopática del tracto urinario inferior felino).
- La eficacia para la enfermedad idiopática del tracto urinario inferior felino no está bien documentada.
- Los efectos adversos son poco comunes, pero puede causar hemorragia y alteraciones gastrointestinales.
- Usar con cuidado previo a la cirugía o con otras drogas que afectan la coagulación.
- En los EE.UU., sólo se comercializan productos para administración oral en personas; puede ser costoso.

Usos/Indicaciones

El pentosano puede ser útil para el tratamiento de la osteoartritis en perros, gatos y caballos. Se ha empleado como tratamiento adyuvante en la cistitis intersticial felina (enfermedad idiopática del tracto urinario inferior felino). Estudios en los que se usó el pentosano para esta última enfermedad, han demostrado que no es efectivo en el manejo a corto plazo del cuadro agudo, pero algunos pacientes se pueden beneficiar con el uso prolongado para los signos persistentes asociados con la enfermedad.

Farmacología/Acciones

El pentosano tiene un leve efecto analgésico cuando se usa para la cistitis intersticial. El mecanismo para su acción en el tratamiento de la cistitis intersticial es desconocido, pero se ha postulado que se puede adherir a la mucosa de la pared vesical y actuar como "amortiguador" para prevenir que los compuestos irritantes presentes en la orina alcancen las células vesicales.

El pentosano tiene efectos modificadores de la enfermedad en las articulaciones osteoartríticas similares a los glucosaminoglicanos polisulfatados. Al parecer, modula la acción de las citocinas, preserva el contenido de proteoglicanos y estimula la síntesis de ácido hialurónico. El pentosano tiene propiedades antiinflamatorias, hipolipidémicas, anticoagulantes (considerablemente más débil que la heparina - 1/15) y fibrinolíticas. Estos efectos podrían aumentar el flujo sanguíneo sinovial y reducir la inflamación articular.

Farmacocinética

En las ratas, el 10-20% del derivado de calcio (polisulfato cálcico de pentosano) se absorbe después de la administración oral. En las personas, sólo alrededor del 3% de la dosis oral de polisulfato sódico de pentosano es absorbido. Se distribuye, principalmente, en el uroepitelio del tracto genitourinario y las concentraciones menores se encuentran en el hígado, bazo, pulmón, piel, médula ósea y periostio. Alrededor de las dos terceras partes de la droga absorbida son desulfatadas en el hígado y el bazo dentro de 1 hora; alrededor del 3,5% de la droga absorbida se excreta en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El pentosano está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a esta droga. Usarlo con cuidado en los animales que reciben otros medicamentos que puedan afectar la coagulación o en los que se someterán a una cirugía en un futuro cercano.

Efectos adversos

Por lo general, el pentosano es bien tolerado. Los efectos adversos en las especies veterinarias parecen ser leves y transitorios. En los perros, es posible observar vómitos, anorexia, letargo y leve depresión. Cuando se usa por vía oral en los gatos, el pentosano parece ser bien tolerado, pero la dosificación de 2 veces al día puede ser estresante, tanto para el gato como para el dueño. Debido a que el pentosano tiene efectos anticoagulantes, es posible el sangrado en cualquier especie, y puede ser más probable en aquellos animales que reciben otras drogas que afectan la coagulación (por ej., aspirina) o sometidos a ejercicios estresantes. En los caballos, el pentosano causa un aumento del tiempo de tromboplastina parcial (dependiente de la dosis) hasta 24 horas después de haber sido administrado. En un pequeño porcentaje de personas (<2%) que toman este medicamento, se describieron aumentos transitorios de las enzimas hepáticas.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Es probable que el pentosano sea seguro para su uso durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay información fácilmente disponible acerca de las sobredosis. Ellas podrían causar sangrado, trombocitopenia, malestar gastrointestinal y anormalidades de la función hepática. Hasta ahora, las recomendaciones terapéuticas tienen una naturaleza básicamente de sostén. Si ocurre una sobredosis oral, considerar los protocolos correspondientes a la extracción de la droga desde el intestino.

Interacciones medicamentosas

No se encontraron interacciones medicamentosas específicas; usar esta droga con cuidado con otras drogas que puedan afectar la coagulación (por ej., AINE, aspirina, heparina, etc.).

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones ni consideraciones de laboratorio.

Posologias

CANINOS:

Como condroprotector para la osteoartritis:

- a) Dosis alta de ataque: 20 mg/kg, oral, 2 veces por semana, durante 5 semanas (para el tratamiento de los signos de dolor, claudicación y rigidez); dosis media de ataque: 10 mg/kg, oral, 1 vez por semana durante 12 semanas (para el manejo de la osteoartritis después de una cirugía articular); dosis de mantenimiento: 10 mg/kg, 1 vez por semana durante 4 semanas, según sea necesario. Dar siempre con el estómago vacío (información en el prospecto; Cartrophen-Vet® Capsules - Arthropharm).
- b) 3 mg/kg, IM o SC, en 4 ocasiones, con un intervalo de 5-7 días entre cada inyección (Información en el prospecto del producto; Pentosan 100® Injection - Nature Vet).

FELINOS:

Para el tratamiento de la enfermedad idiopática del tracto urinario inferior felino persistente o recurrente:

- a) 2-16 mg/kg oral cada 12 horas (Bartges, 2002b).
- b) 8 mg/kg oral cada 12 horas (Lane, 2002a).

EQUINOS:

Para el tratamiento de la osteoartritis:

a) Administración intramuscular: 3 mg/kg, IM, en 4 ocasiones, con un intervalo de 7 días entre cada aplicación.

Inyección intraarticular: preparar el sitio como para cirugía. Evitar las preparaciones cutáneas con yodo; usar un limpiador de piel sin jabón neutro. Se prefiere emplear una aguja 20 g no cortante. Introducir en el espacio articular con presión regular estable. Permitir la salida de 1 ml de líquido sinovial. Conectar la jeringa con pentosano y aspirar más líquido sinovial, si es posible; inyectar la mezcla en el espacio articular, y repetir la maniobra de aspiración e inyección 1 o 2 veces. Vendar con firmeza y mantener en reposo durante 3-4 horas; luego, retirar el vendaje. Mantener al caballo en reposo durante 2 semanas y aumentar en forma gradual el ejercicio de caminar durante un lapso de otras 2 semanas antes de que retorne al trabajo (Información en el prospecto del producto; *Pentosan Equine® Injection* - Nature Vet).

Controles

- Cuando se usa para indicaciones veterinarias, la eficacia clínica es el principal parámetro de control.
- Cuando se administra en las articulaciones, los animales deben ser evaluados por la posibilidad de sangrado intraarticular.

Información al cliente

- En los gatos, el pentosano (producto humano) suele ser dosificado a ½ cápsula (50 mg) 2 veces por día. La mitad del contenido presente en la cápsula comercializada puede colocarse dentro de una cápsula vacía de gelatina y luego administrarse.
- Dar el medicamento oral con el estómago vacío.

Química/Sinónimos

El polisulfato sódico de pentosano, un compuesto similar a la heparina, es una mezcla de polímeros lineales de beta-1->4 xilosa que suelen estar sulfatados en posiciones 2- y 3-. El peso molecular promedio está entre 4000 y 6000. No tiene origen animal, sino que deriva de la hemicelulosa de la madera de haya.

El pentosano también es conocido como: pentosano polisulfato sodio, PZ-68, sodio pentosano polisulfato, xilanpolisulfato sódico, SP-54, Cartrophen-Vet®, Fibrase®, Fibrezym®, Fibrocid®, Fibrocide®, Hemoclar®, Lelong Contusions®, Elmiron®, Pentosan®, Polyanion®, Tavan®-SP y Thrombocid®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que se den instrucciones diferentes, los productos orales con pentosano deben almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C), y el pentosano inyectable debe ser mantenido en la heladera y protegido de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No hay productos disponibles en la actualidad en los EE.UU.

En muchos otros países se comercializa Cartrophen-Vet® en cápsulas orales de 100 mg (polisulfato cálcico de pentosano) autorizado para su uso en perros. El polisulfato sódico de pentosano inyectable (Pentosan 100® Injection y Cartrophen-Vet® Injection) autorizado para su uso en perros y polisulfato sódico de pentosano 250 mg/ml (Pentosan Equine® Injection) para su uso en caballos, están disponibles en varios países.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Polisulfato sódico de pentosano (cápsulas): 100 mg; Elmiron® (Baker Norton); (Rx).

PENTOXIFILINA

PTX. Trental®

HEMORREOLÓGICO INMUNOMODULADOR

Consideraciones al recetar

- Compuesto que aumenta la flexibilidad eritrocitaria y puede disminuir los efectos negativos de la endotoxemia.
- ▶ Contraindicaciones: hemorragia retinal o cerebral, intolerancia o hipersensibilidad a ésta u otras xantinas (por ej., teofilina).
- Cuidado: grave deterioro hepático o renal, o riesgo de hemorragia.
- ▶ Efectos adversos: los relacionados con el tracto gastrointestinal (vómitos e inapetencia) son los más comunes. Podrían verse mareos, otros signos gastrointestinales, signos neurológicos centrales o cardiovasculares.

Usos/Indicaciones

En los caballos, la pentoxifilina ha sido usada como terapia adyuvante para la vasculitis cutánea por endotoxemia y para el tratamiento de la enfermedad del navicular.

La pentoxifilina ha sido usada en los perros para tratar dermatopatías inmunomediadas, favorecer la cicatrización y reducir la inflamación causada por la dermatosis ulcerativa en el pastor de Shetland y Collie, y para otras alteraciones en las que la mejoría de la microcirculación puede representar un beneficio. Se la está investigando como terapia adyuvante en la cardiomiopatía dilatada del Doberman pinscher.

La pentoxifilina ha sido probada junto con prednisolona para disminuir la vasculitis asociada con la peritonitis infecciosa felina.

Las principales indicaciones para el uso de la pentoxifilina en las personas incluyen el tratamiento sintomático de la enfermedad vascular periférica (por ej., claudicación intermitente, drepanocitosis, enfermedad de Raynaud, etc.) y las enfermedades cerebrovasculares, en las que el flujo sanguíneo puede estar deteriorado a nivel de la microvasculatura.

Farmacología/Acciones

Los mecanismos de las acciones de la pentoxifilina no se comprenden del todo. La droga aumenta la flexibilidad de los eritrocitos, probablemente por inhibición de la fosfodiesterasa eritrocitaria, y disminuye la viscosidad sanguínea al reducir el fibrinógeno plasmático y aumentar la actividad fibrinolítica.

Se ha postulado que la pentoxifilina reduce los efectos endotóxicos negativos de los mediadores de las citocinas a través de la inhibición de la fosfodiesterasa.

Farmacocinética

En los caballos, después de la administración oral de tabletas de liberación sostenida trituradas, la pentoxifilina se absorbe con rapidez con una amplia variación entre pacientes en cuanto a la biodisponibilidad, la cual tiene un promedio del 68%. La biodisponibilidad puede disminuir con la administración continua a lo largo de varios días. Los autores concluyeron que 10 mg/kg cada 24 horas, oral, producen niveles séricos equivalentes a los observados después de la administración de dosis terapéuticas en personas y caballos.

En los perros, la pentoxifilina tiene una biodisponibilidad de, aproximadamente, el 50%, con niveles máximos 1-3 horas después de la administración. La vida media sérica 6-7 horas, aproximadamente, para el compuesto madre, 36 horas para el metabolito activo 1 y 8 horas para el metabolito activo 5.

En las personas, la absorción de la pentoxifilina desde el tracto gastrointestinal es rápida y casi completa, pero hay un significativo efecto de primer paso. La presencia de alimento afecta la velocidad pero no la extensión de la absorción. Si bien las características distributivas no han sido completamente descritas, se sabe que la droga ingresa en la leche materna. La pentoxifilina es metabolizada en el hígado y los eritrocitos; todos los metabolitos identificados parecen ser activos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La pentoxifilina está contraindicada en pacientes que han sido intolerantes a la droga o a las xantinas (por ej., teofilina, cafeína, teobromina) en el pasado y en aquellos con hemorragia cerebral o retiniana. Se debe usar con cautela en los pacientes con grave deterioro renal o hepático y en aquellos con riesgo de hemorragia.

Efectos adversos

Los efectos adversos descritos con frecuencia involucran el tracto gastrointestinal (vómito/inapetencia) o el SNC (excitación, nerviosismo). Rara vez puede ocurrir un eritema multiforme, secundario al tratamiento con pentoxifilina en los perros.

En los caballos, la administración IV puede asociarse con una leucocitosis transitoria, fasciculaciones musculares, sudoración sobre los hombros y los flancos y un leve aumento de la frecuencia cardíaca. La administración oral a 10 mg/kg o menos parece ser bien tolerada.

Hay informes sobre la presentación de mareos y dolor de cabeza en un pequeño porcentaje de pacientes humanos que reciben este medicamento. Otros efectos adversos, principalmente gastrointestinales, neurológicos centrales y cardiovasculares han sido documentados en personas, pero se considera que tienen una muy baja tasa de presentación. La experiencia veterinaria es limitada, y los efectos adversos en los animales pueden diferir.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) La pentoxifilina puede ser teratogénica en altas dosis.

La droga y sus metabolitos son excretados en la leche materna. Debido a la posibilidad oncogénica (vista en ratas), usar con cuidado en animales lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las personas sobredosificadas con pentoxifilina han mostrado el desarrollo de signos de eritema), convulsiones, hipotensión, inconciencia, agitación, fiebre, somnolencia, malestar gastrointestinal y cambios electrocardiográficos. Un paciente que ingirió 80 mg/kg se recuperó por completo. La sobredosis debe ser tratada con los métodos usuales de vaciamiento intestinal y el tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben pentoxifilina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS. Con la pentoxifilina, pueden aumentar los efectos hipotensivos.
- AINE. El uso de antiinflamatorios no esteroides con pentoxifilina en caballos es controvertido. Algunas fuentes mencionan que cuando se usa para la endotoxemia en estos animales, los beneficios de la pentoxifilina son anulados por los AINE, pero un estudio mostró una eficacia superior cuando la flunixina y la pentoxifilina se usaron juntas, en comparación con cualquiera de ellas usadas solas.
- INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA (por ej., aspirina, clopidogrel). Aumentan los riesgos de sangrado.
- TEOFILINA. Los niveles séricos pueden aumentar cuando se usa junto con la pentoxifilina.
- WARFARINA. Cuando la pentoxifilina se usa con warfarina u otros anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de sangrado; el empleo de esta combinación debe hacerse con mayor cuidado y control.

Posologías

■ CANINOS:

- a) Para enfermedades dermatológicas (por ej., dermatomiositis, seborrea/necrosis del borde del pabellón auricular, dermatitis ulcerativa del Collie y el pastor de Shetland, dermatitis por contacto, atopia y cualquier enfermedad con vasculitis subyacente): 10 mg/kg, oral, cada 8 horas; si la enfermedad no responde, la dosis de 15 mg/kg, oral, cada 8 horas puede ser efectiva (Merchant, 2000).
- b) 10 mg/kg, oral, 2-3 veces por día (Marsella, 1999).
- c) Para las enfermedades dermatológicas, que incluyen dermatomiositis, vasculitis, eritema multiforme, vasculitis cutánea y renal del Greyhound (putrefacción de Alabama) y dermatitis alérgica por contacto: 10-30 mg/kg, oral, cada 12 horas (Campbell, 1999).
- d) Para la dermatomiositis canina familiar: 25 mg/kg, oral, cada 12 horas parece ser una dosis inicial efectiva (Rees y Boothe, 2003).
- e) Para la dermatitis atópica: 10-15 mg/kg, oral, cada 8-12 horas. Se puede requerir un período de tratamiento de 6-8 semanas para evaluar la eficacia (White, 2003d).
- f) Para la vasculitis y la dermatomiositis: 10 mg/kg, oral, cada 8 horas (Boord, 2007).
- g) Para la vasculitis: 15 mg/kg, oral, cada 8 horas (Hillier, 2006d).

FELINOS:

Para reducir la vasculitis en gatos con peritonitis infecciosa felina:

- a) 100 mg por gato, oral, 2 veces por día (con prednisolona 2-4 mg/kg día, oral; ir disminuyendo la dosis cada 2 semanas).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS).
 - a) 10 mg/kg cada 12 horas oral; produce niveles séricos equivalentes a los observados después de la administración de dosis terapéuticas para personas y caballos. Se pueden triturar las tabletas de liberación sostenida y mezclar con melaza. Si la eficacia disminuye con el tiempo, considerar aumentar la dosis a 15 mg/kg oral, 2 veces por día, o 10 mg/kg, oral, 3 veces por día. En la experiencia de los autores, 10 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 30 días produce una respuesta clínica en caballos con vasculitis cutánea (Liska, Akucewich y col., 2006).

Para reducir los efectos de las citocinas en la endotoxemia:

- a) 7,5 mg/kg oral, cada 12 horas; la eficacia puede mejorar, si se usa con flunixina (Smith, 2003b).
- b) 8 mg/kg, oral, cada 8 horas (Barton, 2003).

Para el tratamiento adyuvante de la dermatitis de la cuartilla equina:

 a) Si los signos clínicos no se resuelven después de 14 días de terapia tópica y otra inmunomoduladora, agregar pentoxifilina 4-8 mg/kg, oral, cada 12 horas (Yu, 2003).

Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad del navicular:

a) 6 g por día, oral, durante 6 semanas (Livesay, 1996).

Para aumentar la oxigenación de la placenta en la placentitis:

a) 7,5 mg/kg, oral, cada 12 horas (Troedsson, 2003).

Para aumentar la circulación en la podotróclea:

a) 4,5-7 mg/kg, oral, 3 veces por día (Turner, 1999).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Dar con alimento, para reducir los efectos gastrointestinales de la pentoxifilina.
- Los clientes deben comprender que la experiencia veterinaria con este medicamento es limitada, y que el perfil de riesgos y beneficios no está bien definido.

Química/Sinónimos

La pentoxifilina, un derivado sintético de la xantina estructuralmente relacionado con la cafeína y la teofilina, se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y con sabor amargo. A temperatura ambiente, aproximadamente 77 mg son solubles en un ml de agua y 63 mg en 1 ml de alcohol.

La pentoxifilina también puede ser conocida como BL-191, oxpentifilina o pentoxifilinum, y *Trental*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas comercializadas deben ser almacenadas en envases bien cerrados, protegidos de la luz y mantenidos a una temperatura de 15-30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Pentoxifilina (tabletas de liberación controlada/extendida): 400 mg; *Trental*® (Hoechst Marion Roussel); genérico; (Purepac); (Rx).

PERGOLIDA, MESILATO DE

Permax®

AGONISTA DOPAMINÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Agonista dopaminérgico que puede ayudar a controlar los signos asociados con la enfermedad de Cushing en equinos.
- ▶ Parece ser muy bien tolerado en los caballos.
- ▶ Puede ser significativamente costoso, ya que el tratamiento es de por vida.
- La disponibilidad comercial es un punto a considerar; puede ser necesario obtenerlo a través de farmacias magistrales.

Usos/Indicaciones

El uso principal de la pergolida en medicina veterinaria es el tratamiento de los caballos por la disfunción de la pars intermedia de la pituitaria, por lo común denominada enfermedad de Cushing equina.

Farmacología/Acciones

La pergolida es un potente agonista de los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2 y es 10-100 veces más potente que la bromocriptina. Se piensa que la disfunción de la pars intermedia de la pituitaria en los caballos es una enfermedad degenerativa dopaminérgica, y que la pergolida (o la dopamina) puede reducir la expresión de los péptidos de la proopiomelanocortina desde la pars intermedia. Estos péptidos están implicados en la causa de los signos asociados con la enfermedad en cuestión.

Farmacocinética

No hay información sobre la farmacocinética de la pergolida en los caballos. En las personas, la droga se absorbe por vía oral (biodisponibilidad estimada: 60%) y tiene una afinidad por las proteínas plasmáticas del 90%. Se han identificado al menos 10 metabolitos diferentes, algunos de los cuales son activos. La principal vía de eliminación es la renal.

Contraindicaciones/Precauciones

La pergolida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a otros derivados del cornezuelo del centeno.

Efectos adversos

La pergolida parece ser muy bien tolerada en los caballos. Los efectos adversos descritos en las personas incluyen: afecciones neurológicas (discinesia, alucinaciones, somnolencia e insomnio), afección gastrointestinal (náusea, vómito, diarrea, constipación), hipotensión transitoria y rinitis.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad del uso de la pergolida en las yeguas preñadas no ha sido establecida. En las personas, la pergolida ha sido clasificada por la FDA como categoría *B* para su uso en el embarazo. (*Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)*

Se desconoce si la pergolida ingresa en la leche materna; sin embargo, al igual que con otros agonistas dopaminérgicos derivados del cornezuelo del centeno, puede interferir con la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay limitada información respecto de las sobredosis con pergolida. Los posibles efectos incluyen alteraciones gastrointestinales, efectos neurológicos centrales, convulsiones e hipotensión.

Hubo 15 exposiciones al mesilato de pergolida informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. Todos estos casos fueron perros, de los cuales 6 manifestaron signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron vómitos, letargo, depresión, hiperactividad e hipertensión.

El tratamiento es de soporte. Las fenotiacinas pueden disminuir los efectos estimulantes sobre el SNC.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben pergolida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTAGONISTAS DE LA DOPAMINA (por ej., fenotiacinas). Pueden disminuir los efectos de la pergolida.
- METOCLOPRAMIDA. Puede disminuir los efectos de la pergolida.

Consideraciones de laboratorio

No hay interacciones o consideraciones específicas con esta droga.

Posologías

■ CANINOS:

Para el tratamiento de la enfermedad de Cushing equina (disfunción de la pars intermedia de la pituitaria):

a) Por lo general, la dosis inicial es 0,5 mg/día. Volver a evaluar en 4-8 semanas mediante la prueba de supresión con dexametasona y glucemia (si la hiperglucemia estaba presente antes del tratamiento). Si no es normal, aumentar la dosis en 0,25 mg y volver a evaluar como antes. La mayoría de los caballos responden clínicamente en 6 semanas y, por lo general, a una dosis 0,75-1,25 mg por día. El tratamiento debe continuar de por vida (Dybdal, 1997).

Controles

- Prueba de supresión con dexametasona (basal y 4-8 semanas posteriores al inicio del tratamiento con pergolida, y repetir en 4-8 semanas si la dosis se ajusta).
- Glucemia (basal y, si es anormal, repetir igual que para la prueba de supresión con dexametasona).
- Signos clínicos (manto piloso, peso, poliuria/polidipsia, etc.).
- Hemograma completo y perfil químico clínico periódicos.

Información al cliente

- Los clientes deben comprender que la pergolida no cura la enfermedad y puede llevar varias semanas a meses para ver la eficacia.
- El tratamiento se requiere de por vida, y la droga puede ser cos-
- La nutrición y el control del peso apropiados pueden ser muy importantes para el tratamiento exitoso de la enfermedad.

Química/Sinónimos

La pergolida, un agonista de los receptores de la dopamina derivado del cornezuelo del centeno, es un polvo blanco-blanquecino

poco soluble en agua, alcohol deshidratado o cloroformo. Es muy poco soluble en acetona; casi insoluble en éter y poco soluble en metil-alcohol.

El mesilato de pergolida también puede ser conocido como: LY-127809, pergolidi mesilas, Celance®, Nopar®, Parkotil®, Parlide® o Pharken®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas en envases herméticos, a temperatura ambiente (25 °C); los traslados se permiten dentro de un rango de 15-30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Debido a una mayor posibilidad de daño de la válvula cardíaca asociada con el uso de pergolida en las personas, todas las formulaciones fueron retiradas del mercado norteamericano en la primavera de 2007. La pergolida puede estar disponible en farmacias magistrales para uso veterinario.

PERÓXIDO DE **HIDRÓGENO AL 3%** (PARA USO ORAL)

EMÉTICO ORAL, ANTISÉPTICO TÓPICO

Consideraciones al recetar

- Antiséptico tópico que se usa por vía oral como un emético en perros, y algunas veces en los gatos, en particular cuando los clientes no pueden transportar al paciente a un hospital veterinario a tiempo.
- Muchas contraindicaciones para su uso (para el vómito).

Usos/Indicaciones

La solución al 3% de peróxido de hidrógeno puede ser usada por vía oral como emético en perros y gatos. Es mejor reservarla para aquellos casos en los que los animales no pueden ser trasladados a un hospital veterinario a tiempo y se requiere una emesis inmediata. La apomorfina en perros y gatos (el uso en gatos es algo controvertido) o la xilacina en los gatos son los agentes eméticos preferidos, la mayoría de las veces, para la práctica veterinaria.

Farmacologia/Acciones

La solución al 3% de peróxido de hidrógeno administrada por vía oral induce un vómito reflejo causado por efecto irritante directo de la orofarInge y la cobertura gástrica. Después de la administración oral a perros o gatos, el vómito suele ser inducido dentro de los 10 minutos.

Farmacocinética

No se encontró información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No inducir el vómito en aquellos perros o gatos que ya están vomitando, presentan un grave estado de letargo, coma o están muy debilitados (por ej., animales con aflicción respiratoria, disminución del reflejo de la deglución, bradicardia, etc.), presentan convul858

siones o son hiperactivos, han tenido una cirugía adbominal reciente o presentan megaesófago. Por lo general, el vómito está contraindicado después de la ingesta de corrosivos/cáusticos (por ej., ácidos, álcalis), objetos cortantes o drogas ilícitas empaquetadas. En la mayoría de los casos, está contraindicado provocar emesis después de la ingestión de hidrocarburos o destilados del petróleo.

Usar con cuidado cuando se intenta inducir el vómito en perros que han ingerido un compuesto que pueda causar convulsiones o depresión del SNC, ya que el estado del SNC puede deteriorarse con rapidez.

Antes de inducir la emesis, obtener una historia completa de lo ingerido y asegurarse de que los signos vitales son estables.

La administración y la emesis, por lo general, deben ocurrir dentro de las 4 horas (algunos dicen 2 horas o 6 como máximo) de la ingestión del tóxico.

No usar eméticos en roedores y conejos.

Si es necesario, administrar peróxido de hidrógeno en la casa, y asegurarse de que los clientes usarán una solución al 3% de grado médico y no otra más concentrada.

Debido a que es posible que se produzcan aspiración y/o bradicardia, los animales deben ser mantenidos bajo estricta vigilancia después de la administración. La succión y el sostén respiratorio y cardiovascular (por ej., atropina) deben estar disponibles. No permitir la reingesta del vómito.

La inducción exitosa de la emesis no asegura que el contenido del estómago haya sido vaciado, y pueden quedar cantidades significativas de la droga/toxina ingerida o ya haberse absorbido.

Efectos adversos

La aspiración de peróxido de hidrógeno durante la administración o la del contenido gástrico después de la inducción del vómito es posible. Inducir la emesis en animales con compromiso cardiovascular puede causar una respuesta vasovagal (bradicárdica). La ulceración gástrica en los gatos y la dilatación-vólvulo gástrico en los perros han sido observadas.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se encontró información específica al respecto. Si bien para la madre y las crías es poco probable que la administración oral de una solución al 3% sea un peligro para la función reproductiva, poner en la balanza los riesgos correspondientes a la toxina adquirida versus los riesgos asociados con la inducción del vómito.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La solución de peróxido de hidrógeno al 3% es relativamente atóxica (véase Efectos adversos) después de la ingestión oral. El peróxido de hidrógeno en concentraciones al 10% o superior puede ser muy corrosivo (graves quemaduras en la mucosa oral/gástrica) e inducir émbolos de oxígeno.

Interacciones medicamentosas

- ACETILCISTEÍNA (uso oral). El peróxido de hidrógeno puede oxidar la acetilcisteína en el intestino, y aunque la importancia clínica no está clara, los eméticos alternativos (por ej., apomorfina, xilacina) se prefieren para la sobredosis con acetaminofeno.
- ANTIEMÉTICOS (por ej., ondansetrón, maropitant, etc.). La administración o la ingestión previa de estos productos pueden anular los efectos eméticos del peróxido de hidrógeno.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones específicas que deban ser consideradas.

Posologías

CANINOSY FELINOS:

Como emético:

- a) 1-2 ml/kg, oral hasta 2-3 veces (Rudloff, 2006b).
- b) 1-5 ml/kg, oral; en general, no exceder los 50 ml en los perros y 10 ml en los gatos; puede repetirse 1 vez, si después de 10 minutos no ha ocurrido la emesis. Puede ser más efectivo si se administra después de una pequeña comida (Peterson, 2006c).
- c) 0,25-0,5 ml/kg, oral; puede repetirse después de 5-15 minutos, si el vómito no ha ocurrido.

Controles

- Eficacia (vómitos, signos asociados con toxicidad de la sustancia ingerida, niveles en sangre de los tóxicos, si es aplicable).
- Frecuencia cardíaca/frecuencia respiratoria, y auscultación después del vómito.

Información al cliente

- Usar sólo bajo la instrucción directa de un veterinario o de un centro de control toxicológico.
- Usar sólo peróxido de hidrógeno al 3%; las concentraciones más fuertes pueden ser muy tóxicas.
- Administrar con cuidado; no permitir que el paciente inhale el líquido.
- Observar al animal después de la administración; no permitir que reingiera el material vomitado (vómitos).
- Guardar todo el material vomitado para que el veterinario pueda examinarlo.

Química/Sinónimos

La solución de peróxido de hidrógeno al 3% es un líquido transparente e incoloro que contiene peróxido de hidrógeno al 2,5-3,5% (en relación peso/volumen). Hasta el 0,05% del líquido puede contener conservantes.

La solución al 3% también puede ser conocida como solución de peróxido de hidrógeno diluida, solución de peróxido de hidrógeno de 10 volúmenes (Nota: NO AL 10%) o solución tópica de peróxido de hidrógeno.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar las soluciones al 3% en envases herméticos a temperatura ambiente y protegidos de la acción de la luz.

La solución al 3% puede deteriorarse con el tiempo; los productos vencidos y almacenados en forma inapropiada pueden no ser efectivos como eméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno como emético por vía oral.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ninguno como emético por vía oral. La solución de peróxido de hidrógeno al 3% puede ser fácilmente conseguida como producto de venta libre en varias droguerías. Por lo general, se vende en envases de 473 ml.

PIMOBENDAN

Vetmedin®

INODILATADOR

Consideraciones al recetar

- La administración oral de esta droga puede ser útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en perros.
- ▶ Experiencia clínica limitada, en particular en Norteamérica; se están realizando muchos estudios en la actualidad.
- ▶ Puede aumentar los riesgos de arritmias.

Usos/Indicaciones

El pimobendan se usa para tratar a perros con insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a una cardiomiopatía dilatada o una insuficiencia valvular mitral crónica.

Farmacología/Acciones

El pimobendan es un denominado inodilatador; tiene efectos tanto inotrópicos como vasodilatadores. Por lo general, esta droga disminuye la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo) en animales con insuficiencia cardíaca congestiva. Sus efectos inotrópicos se presentan a través de la inhibición de la fosfodiesterasa III y por el aumento de la sensibilidad al calcio intracelular en el aparato de contractilidad cardíaca. Ésta se ve acrecentada sin aumento del consumo de oxígeno por el miocardio, ya que la droga no aumenta los niveles de calcio intracelular. Sus efectos vasodilatadores se deben a la inhibición de la fosfodiesterasa III vascular, y se produce tanto una dilatación arterial como una venosa.

Farmacocinética

En los perros, después de una sola dosis oral de 0,25 mg/kg, los niveles máximos de pimobendan y del metabolito activo se observaron 1-4 horas posteriores a la administración (promedio: 2 y 3 horas, respectivamente). La presencia de alimento disminuye la biodisponibilidad de una solución acuosa de pimobendan, pero el efecto del alimento sobre la absorción de la droga (dada como tabletas masticables) es desconocido. El volumen de distribución de estado estable para el pimobendan es 2,6 L/kg. La afinidad por las proteínas del pimobendan y el metabolito activo en el plasma de un perro es >90%. El pimobendan es desmetilado por oxidación a un metabolito farmacológicamente activo, el cual es luego conjugado con sulfato o ácido glucurónico y excretado, principalmente, por las heces. La depuración del pimobendan es, aproximadamente, 90 ml/kg/minuto y las vidas medias terminales de eliminación del pimobendan y su metabolito activo son de alrededor de 0,5 y 2 horas, respectivamente. Los niveles plasmáticos del pimobendan y de su metabolito activo estuvieron por debajo de los niveles cuantificables a las 4 y 8 horas, respectivamente, después de la administración oral.

En las personas con insuficiencia cardíaca, el pimobendan se absorbe con rapidez, y los niveles máximos se presentan en menos de 1 hora después de la administración. El volumen de distribución fue de casi 3,2 L/kg y la depuración alrededor de 25 ml/kg/ minuto. La vida media terminal es ligeramente menor a 3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El pimobendan está contraindicado en animales con hipersensibilidad a la droga, cardiomiopatía hipertrófica, estenosis aórtica u otras alteraciones en las cuales el aumento del volumen minuto sea inapropiado por razones funcionales o anatómicas. Se debe usar con cuidado en los pacientes con arritmias cardíacas no controladas.

No se ha evaluado la droga en perros de menos de 6 meses de edad, con defectos cardíacos congénitos, diabetes mellitus u otras enfermedades metabólicas importantes, como así tampoco en perros para reproducción, y perras preñadas o lactantes.

Efectos adversos

Debido a que la experiencia clínica con esta droga es aún limitada, el perfil de efectos adversos todavía se está desarrollando. En un ensayo a campo en los EE. UU. (de 56 días), la incidencia de efectos adversos (al menos una presentación informada por perro) fue: mal apetito (38%), letargo (33%), diarrea (30%), disnea (29%), azotemia (14%), debilidad y ataxia (13%), efusión pleural (10%), síncope (9%), tos (7%), muerte súbita (6%), ascitis (6%) y soplo cardíaco (3%).

En un estudio en el que se compararon los efectos adversos cardíacos del pimobendan con los del benazepril (Chetboul, Lefebvre y col., 2007), los perros con regurgitación de la válvula mitral tuvieron aumentos en la función sistólica, pero también desarrollaron un empeoramiento de la enfermedad valvular mitral y lesiones específicas (hemorragias agudas, hiperplasia papiliforme endocardial sobre las superificies dorsales de las valvas, y la infiltración de las cuerdas tendinosas por glucosaminoglicanos) que no fueron vistas en el grupo del benazepril. Los autores recomiendan que los pacientes con enfermedad de la válvula mitral que son tratados a largo plazo con pimobendan sean examinados regular y cuidadosamente por la posibilidad de empeoramiento de las lesiones valvulares y de la regurgitación.

Hay evidencia de que el pimobendan puede aumentar el desarrollo de arritmias. La fibrilación atrial o el aumento de los latidos ventriculares ectópicos han sido descritos en los perros que reciben este medicamento, pero debido a que la cardiomiopatía puede provocar arritmias, el efecto causal no ha sido establecido por completo. Una prueba con pimobendan en las personas con insuficiencia cardíaca mostró un aumento de la tasa de mortalidad mientras recibían la droga, pero este resultado no pudo ser repetido en estudios caninos.

Seguridad en reproducción y lactancia

El prospecto consigna que la droga no ha sido evaluada en perros usados como reproductores, ni en perras preñadas o en lactancia. Cuando el pimobendan se administró en dosis altas (300 mg/kg) a animales de laboratorio preñados, aumentó el número de resorciones. Los conejos que recibieron 100 mg/kg no mostraron efectos adversos sobre los fetos.

No se encontró información sobre el uso seguro de la droga en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica. En caso de una sobredosis, contactar con un centro de control de intoxicación animal.

Interacciones medicamentosas

En pruebas a campo, la droga se está usando con seguridad (y autorización) junto con furosemida, digoxina, enalapril, atenolol, nitroglicerina, hidralacina, diltiazem, productos antiparasitarios (que incluyen la prevención de la dirofilariasis cardíaca), antibióticos, famotidina, teofilina, levotiroxina, difenhidramina, hidrocodona, metoclopramida y butorfanol.

En el prospecto del producto del Reino Unido se hace mención a que "el aumento de la contractilidad cardíaca inducida por pimobendan es atenuado en presencia de verapamilo (antagonista del calcio) y propranolo! (antagonista beta)". Se asume que otras drogas de las mismas categorías (por ej., diltiazem, atenolo!) también pueden tener este efecto.

La milrinona, una droga de medicina humana que también inhibe la fosfodiesterasa, ha sido usada con muchas otras drogas (por ej., glucósidos cardíacos, lidocaína, hidralacina, prazosina, quinidina, nitroglicerina, furosemida, warfarina, espironolactona, heparina y potasio) sin provocar problemas aparentes, pero debido a que el pimobendan también aumenta la sensibilidad al calcio, la comparación de ambas drogas puede no ser totalmente informativa.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones de laboratorio que merezcan una consideración especial.

Posologías

CANINOS:

- a) Para el manejo de los signos de insuficiencia cardíaca congestiva leve, moderada o grave debida a insuficiencia de la válvula AV o a una cardiomiopatía dilatada: 0,5 mg/kg totales por día. Dividir la dosis en 2 tomas diarias, las que no necesariamente deberán ser iguales (usando tabletas enteras o a mitades) y administrarlas a intervalos aproximados de 12 horas (Instrucciones en el prospecto del producto; Vetmedin® B-I).
- b) Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a la enfermedad mixomatosa de la válvula mitral: 0,4-0,6 mg/kg oral, divididos en 2 tomas diarias (Lombard, 2004).
- c) Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca secundaria a una cardiomiopatía dilatada o a una insuficiencia mitral crónica: 0,25 mg/kg, oral, 2 veces por día (O'Grady, Minors y col., 2004).
- d) 0,2-0,6 mg/kg, oral, divididos en 2 tomas diarias (Reino Unido; Instrucciones en el prospecto del producto; Vetmedin® - B-I; 2003).

Controles

Parámetros cardiovasculares usados para controlar la función cardíaca, que incluyen electrocardiograma (frecuencia y ritmo), presión sanguínea, ecocardiografía, signos clínicos, etc.

Información al cliente

- Dar el medicamento, aproximadamente, 1 hora antes que el alimento.
- Los clientes deben comprender que hay limitada experiencia clínica con esta droga, que puede haber riesgos asociados con su uso (arritmias), y que el pimobendan es un tratamiento y no una cura para la insuficiencia cardíaca.
- Es esencial que el propietario cumpla las instrucciones dadas por el veterinario.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Ouimica/Sinónimos

El pimobendan es un inhibidor de la fosfodiesterasa derivado benzimidazol, que se presenta como un polvo higroscópico blanco a ligeramente amarillo. Es casi insoluble en agua y poco soluble en acetona o metilalcohol. El nombre químico del pimobendan es: 4,5-dihidro-6-[2-(p-metioxifenil)-5-benzimidazolil]-5-metil-3(2H)-piridazinona. Su peso molecular es 334,4.

El pimobendan también puede ser conocido como UDCG-115, Arcadi® y Vetmedin®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que se den otras instrucciones, las tabletas masticables o las cápsulas deben ser almacenadas a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) en un lugar seco.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Pimobendan (tabletas masticables): 1,25 mg, 2,5 mg y 5 mg; *Vetmedin*® (B-I); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

PIPERACILINA SÓDICA

Pipracil®

PENICILINA DE ESPECTRO EXTENDIDO

Consideraciones al recetar

- Penicilina de acción extendida, con buena actividad contra gramnegativos, incluyendo muchas cepas de Pseudomonas.
- ▶ Limitada experiencia en medicina veterinaria, pero parece ser bastante segura.
- ▶ También está disponible con un inhibidor de la beta-lactamasa (tazobactam); véase la siguiente monografía.

Usos/Indicaciones

Aunque la experiencia en veterinaria es limitada con la piperacilina o la piperacilina/tazobactam, estas drogas han expandido la cobertura contra muchas bacterias y pueden ser aptas para el uso empírico hasta que se disponga de datos de cultivo y susceptibilidad, o para la profilaxis quirúrgica cuando las infecciones por gramnegativos o las infecciones mixtas (aeróbicas/anaeróbicas) sean un punto a considerar.

Farmacología/Acciones

La piperacilina es una acilaminopenicilina bactericida de acción extendida que inhibe la formación del tabique y la síntesis de la pared celular en las bacterias susceptibles. Tiene un amplio espectro de actividad contra muchos microorganismos aeróbicos y anaeróbicos, grampositivos (incluyendo muchos enterococos) y gramnegativos. Tiene un espectro de actividad similar al de las aminopencilinas, pero con actividad adicional contra varias bacterias gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae, que incluyen muchas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Al igual que las aminopenicilinas, es susceptible a la inactivación por las beta-lactamasas. El agregado de un inhibidor de la beta-lactamasa (tazobactam) en el producto *Zosyn*® (véase la siguiente monografía) aumenta el espectro de actividad de la piperacilina contra muchas beta-lactamasas producidas por las cepas de las bacterias.

Farmacocinética

Se cuenta con información limitada para las especies veterinarias. En las yeguas, la piperacilina tiene una vida media de eliminación de alrededor de 7 horas. La biodisponibilidad ante la administración IM es del 86% y la afinidad por las proteínas es de alrededor del 19%.

En las personas, la piperacilina no se absorbe de manera apreciable desde el intestino, por lo que debe ser administrada por vía parenteral. Después de la administración IM, los niveles máximos ocurren en unos 30 minutos. La droga exhibe una baja afinidad a las proteínas y tiene un volumen de distribución de 0,1 L/kg. Es ampliamente distribuida hacia muchos tejidos y líquidos, que incluyen pulmón, vesícula biliar, mucosa intestinal, útero, bilis y líquido intersticial. Con las meninges inflamadas, los niveles de piperacilina en el líquido cefalorraquídeo son del 30%, aproximadamente. Si las meninges son normales, las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son de sólo el 6% de las encontradas en el suero. Cruza la placenta y se distribuye en la leche en bajas concentraciones. La piperacilina se metaboliza en parte en el hígado a un metabolito desetilado, que sólo tiene mínima actividad antibacteriana. Es eliminada, principalmente (68%), sin modificar en la orina por medio de la secreción tubular activa y por filtración glomerular; también se excreta en la bilis. La vida media de eliminación en las personas es 1 hora, aproximadamente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La piperacilina no debe ser usada en pacientes con reacciones documentadas de hipersensibilidad a un beta-lactámico.

Debido al contenido de sodio, las altas dosis de piperacilina pueden afectar en forma adversa a los pacientes con insuficiencia cardíaca o cuadros hipernatrémicos.

Se puede requerir un ajuste de la dosis en pacientes con disminución significativa de la función renal (depuración de creatinina <40 ml/minuto).

Efectos adversos

Por lo general, la piperacilina es bien tolerada. Las reacciones de hipersensibilidad son posibles. Pueden ocurrir efectos locales tales como tromboflebitis asociada con la invección intravenosa o dolor posterior a una inyección IM. Las alteraciones en la flora intestinal pueden conducir a una diarrea asociada con los antibióticos.

En las personas, la piperacilina ha causado anormalidades de la coagulación, en particular en pacientes con insuficiencia renal. Dosis muy altas pueden causar neurotoxicidad (convulsiones), aunque esto también es más común en pacientes con disminución de la función renal. En muy pocas ocasiones, se han producido superinfecciones con Clostridium difficile.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se piensa que la piperacilina es relativamente segura durante la preñez. No se han atribuido efectos teratogénicos ni en personas ni en animales de laboratorio. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

La piperacilina se distribuye en la leche en bajas concentraciones; es probable que sea segura durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis únicas tienen pocas probabilidades de asociarse con mucho riesgo aunque sobredosis muy grandes pueden causar vómitos, diarrea o neurotoxicidad. Los perros que recibieron hasta 800 mg/kg/día de piperacilina/tazobactam durante 6 meses no mostraron efectos tóxicos importantes. Dosis de 400 mg/kg/día o mayores causaron algunos efectos transitorios en el hígado (gránulos de glucógeno en el citoplasma y aumentos en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos), que en su mayor parte revirtieron después de un mes.

El tratamiento de la sobredosis, si se requiere, es de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben piperacilina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- MAMINOGLUCÓSIDOS (amikacina, gentamicina, tobramicina). Estudios in vitro han demostrado que las penicilinas pueden tener una actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias, cuando se usan con aminoglucósidos. Sin embargo, los antibióticos beta-lactámicos pueden inactivar los aminoglucósidos in vitro e in vivo en pacientes con insuficiencia renal, o cuando las penicilinas se usan en dosis masivas. Se considera que la amikacina es el aminoglucósido más resistente a esta inactivación.
- ANTICOAGULANTES. Debido a que rara vez la piperacilina puede afectar las plaquetas, se sugiere aumentar los controles sobre los parámetros de la coagulación para aquellos pacientes que reciben heparina o warfarina.
- METOTREXATO. La piperacilina puede aumentar los niveles séricos de MTX.
- PROBENECIDA. Puede reducir la secreción tubular renal de la piperacilina y, por lo tanto, mantener niveles sistémicos más altos durante períodos más prolongados; esta posible interacción "beneficiosa" requiere más investigación antes de recomendar la dosificación en pacientes veterinarios.
- VECURONIO. La piperacilina puede prolongar el bloqueo neuromuscular.

Consideraciones de laboratorio

- Determinaciones de glucosuria cuando se utiliza el método del sulfato cúprico (solución de Benedict; Clinitest®): la piperacilina puede causar resultados falsos positivos. Las pruebas que emplean el método de la glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no se ven afectadas por la piperacilina.
- Aminoglucósidos séricos (por análisis cuantitativo). Como las penicilinas y otros beta-lactámicos pueden inactivar los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal o cuando las penicilinas se usan en dosis masivas), las concentraciones séricas de aminoglucósidos pueden estar falsamente disminuidas, si el paciente también recibe antibióticos beta-lactámicos y el suero se almacena previo a realizar el análisis. Si la prueba va a ser demorada, se recomienda congelar las muestras y, si es posible, tomarlas cuando los niveles del beta-lactámico están en su punto bajo.
- Prueba de la antiglobulina directa (Coombs). Pueden ocurrir resultados falsos positivos.
- Proteinuria. Puede producir falsos positivos en la determinación de la proteinuria con el método del ácido sulfosalicílico o del agua hirviendo, la prueba del ácido nítrico o la del ácido acético. Las tiras diagnósticas que usan el reactivo azul de bromofenol (Multi-Stix®) no parecen verse afectadas por los altos niveles de penicilinas en la orina.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

a) Para bacteriemias, con endocarditis o sin ella: 30 mg/kg, IV, cada 6 horas durante 7-14 días (Calvert y Wall, 2006).

- b) Para infecciones respiratorias: 25-50 mg/kg, IV, cada 8 horas (Greene y Reinero, 2006).
- c) Perros: para el tratamiento sistémico de la otitis media o la otitis externa proliferativa complicada con bacterias gramnegativas (en especial *Pseudomonas*): 20 mg/kg, SC, 3 veces por día (Bloom, 2006d).

AVES:

- a) Para las infecciones por *Bordetella avium*: 150 mg/kg, IM, cada 8-12 horas, con un período de tratamiento mínimo de 2 semanas (Flammer, 2006).
- b) Para las infecciones susceptibles: 100 mg/kg, IM, 2 a 3 veces por día (Antinoff, 2004).

■ EQUINOS:

 a) Para las infecciones susceptibles: 15-50 mg/kg, IV o IM, cada 6-12 horas (Bertone y Horspool, 2004).

REPTILES

- a) Para las infecciones susceptibles: 100 mg/kg (no se especifica la vía) cada 48 horas (Antinoff, 2004).
- b) Víboras: 100 mg/kg, IM, cada 24 horas (Mader, 2004).

Controles

 Eficacia en el tratamiento de la infección (recuento leucocitario, signos clínicos, etc.).

Información al cliente

- Limitada experiencia en medicina veterinaria.
- Su uso es más apto en pacientes internados.

Química/Sinónimos

La piperacilina sódica se presenta como un polvo higroscópico blanco o casi blanco. Es libremente soluble en agua o alcohol. Una solución al 40% tiene un pH de 5-7.

La piperacilina sódica inyectable contiene 42,5 mg (1,85 mEq) de sodio por gramo.

La piperacilina también puede ser conocida como: piperacilinum, BL-P 1908, CI 867, CL 227 193, T 12220, TA 058, *Pipracil®* y *Pipril®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los frascos con piperacilina en polvo para inyección deben ser guardados a temperatura ambiente controlada (20-25 °C).

Los frascos convencionales deben ser reconstituidos con 5 ml de diluyente por gramo de piperacilina. Los diluyentes aptos incluyen cloruro de sodio al 0,9%, agua estéril para inyección, dextrosa al 5% en agua y solución salina o agua bacteriostática para inyección. Una vez reconstituida, diluirla 1 vez más para la infusión intravenosa con 50-150 ml de cloruro de sodio al 0,9%, solución lactada de Ringer (debe ser administrada dentro de las 2 horas) o dextrosa al 5% en agua. La infusión IV de los productos diluidos debe ser llevada a cabo en no menos de 30 minutos. La infusión IV del contenido del frasco reconstituido deben ser administrada en no menos de 3-5 minutos para reducir las posibilidades de irritación de la vena

Una vez reconstituida, los frascos deben ser usados dentro de las 4 horas de la primera punción. El fabricante recomienda no congelar los frascos reconstituidos. Las bolsas IV (de 50-150 ml) que contienen el producto más diluido son estables hasta 24 horas a temperatura ambiente y durante 1 semana si se refrigeran. Como no se usan conservantes, la esterilidad no está asegurada en los productos reconstituidos almacenados.

Para uso IM, se pueden agregar 5 ml de lidocaína para inyec-

ción al 0,5 o 1% (sin epinefrina) al frasco con 2 g, y debe usarse de inmediato.

No mezclar con aminoglucósidos. Las soluciones intravenosas que contienen potasio, clindamicina o succinato sódico de hidrocortisona son compatibles con la piperacilina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Piperacilina sódica inyectable (polvo para reconstitución): frascos de 2, 3 y 4 g (como base); frascos con 40 g (a granel); genérico (American Pharmaceutical Partners); (Rx).

PIPERACILINA SÓDICA + TAZOBACTAM

Zosyn®

PENICILINA DE ESPECTRO EXTENDIDO + INHIBIDOR DE LA BETA-LACTAMASA

Consideraciones al recetar

- ▶ Penicilina de acción extendida para uso parenteral junto con un inhibidor de la beta-lactamasa; tiene un mayor espectro de actividad cuando se la compara con la piperacilina sola, pero es más costosa.
- ▶ Hay poca experiencia o investigación en medicina veterinaria, pero parece ser bastante segura.

Usos/Indicaciones

Aunque la experiencia veterinaria es limitada con la piperacilina sola o con tazobactam, estas drogas tienen una cobertura extendida contra muchas bacterias y pueden ser aptas para el uso empírico hasta que se tengan datos de cultivos y pruebas de susceptibilidad, o para la profilaxis quirúrgica cuando las infecciones por gram negativos o las infecciones mixtas (aeróbicos/anaeróbicos) sean un punto a considerar.

Farmacología/Acciones

Para obtener información sobre la piperacilina, dirigirse a la monografía anterior. El tazobactam se une de manera irreversible a las beta-lactamasas, "protegiendo" de esta manera de la hidrólisis al anillo beta-lactamico de la piperazilina. Cuando el tazobactam se combina con la piperacilina, se extiende el espectro de actividad hacia aquellas bacterias que producen beta-lactamasas del tipo Richmond-Sykes II-V, sobre las que de otro modo sería inefectiva. Es un poco más activo que el clavulanato o el sulbactam contra algunas beta-lactamasas tipo 1.

El tazobactam tiene mínima actividad antibacteriana cuando se usa sólo, pero en combinación con la piperacilina pueden observarse efectos sinérgicos. Es más potente que el sulbactam y, a diferencia del ácido clavulánico, no induce las beta-lactamasas cromosómicas a niveles alcanzables en el suero.

Farmacocinética

Para información sobre la farmacocinética de la piperacilina, véase la monografía previa; la farmacocinética del tazobactam suele ser un espejo de la piperacilina. En los perros, ésta redujo la

depuración renal del tazobactam, presumiblemente debido a la competencia por la secreción tubular.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La combinación piperacilina/tazobactam no debe ser utilizada en pacientes que hayan tenido reacciones documentadas de hipersensibilidad a los beta-lactámicos o a los inhibidores de las betalactamasas.

Debido al contenido de sodio, altas dosis de piperacilina/tazobactam pueden afectar en forma adversa a los pacientes con insuficiencia cardíaca o cuadros hipernatrémicos.

Se puede requerir un ajuste de la dosis en pacientes con una significativa disminución de la función renal (depuración de creatinina <40 ml/minuto).

Efectos adversos

La combinación piperacilina/tazobactam suele ser bien tolerada. Las reacciones de hipersensibilidad son posibles. Pueden ocurrir efectos locales asociados con la administración intravenosa (como por ei., tromboflebitis). También pueden ocurrir alteraciones en la flora intestinal, que pueden conducir a diarrea asociada con antibióticos.

En las personas, la piperacilina ha causado anormalidades en la coagulación, en particular en pacientes con insuficiencia renal. Dosis muy altas pueden causar neurotoxicidad (convulsiones); esto también es más común en los pacientes con disminución de la función renal. Las superinfecciones con Clostridium difficile han sido documentadas en muy pocos casos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se piensa que la piperacilina/tazobactam es una combinación relativamente segura para usar durante la gestación. No se han atribuido efectos teratogénicos a ninguna de las drogas ni en las personas ni en animales de laboratorio. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

La piperacilina se distribuye en la leche en bajas concentraciones. No se sabe si el tazobactam ingresa a la leche. Es probable que esta combinación sea segura para usar durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Sobredosis únicas tienen pocas posibilidades de asociarse con mucho riesgo, aunque sobredosis muy grandes pueden causar vómitos, diarrea o neurotoxicidad. Los perros que recibieron hasta 800 mg/kg/día de piperacilina/tazobactam durante 6 meses no mostraron efectos tóxicos importantes. Dosis de hasta 400 mg/kg/día o más han causado algunos efectos transitorios en el hígado (gránulos de glucógeno en el citoplasma y aumento en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos), la mayoría de los cuales revirtieron después de 1 mes.

El tratamiento de la sobredosis, si se requiere, es de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben piperacilina/tazobactam, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ AMINOGLUCÓSIDOS (amikacina, gentamicina, tobramicina). Estudios in vitro han demostrado que las penicilinas pueden tener actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias, cuando se usan con aminoglucósidos. Sin embargo, los antibióticos beta-lactámicos pueden inactivar los aminoglucósidos in vitro e in vivo en pacientes con insuficiencia renal, o cuando las penicilinas se usan en dosis masivas. Se considera que la amikacina es el aminoglucósido más resistente a esta inactivación.

- ANTICOAGULANTES. Debido a que raras veces la piperacilina puede afectar las plaquetas, se sugiere aumentar los controles sobre los parámetros de la coagulación para aquellos pacientes que reciben heparina o warfarina.
- METOTREXATO. La piperacilina puede aumentar los niveles séricos de MTX.
- PROBENECIDA. Puede reducir la secreción tubular renal de la piperacilina y el tazobactam y, por lo tanto, mantener niveles sistémicos más altos durante períodos más prolongados; esta posible interacción "beneficiosa" requiere más investigación antes de recomendar la dosificación en pacientes veterinarios.
- VECURONIO. La piperacilina puede prolongar el bloqueo neuromuscular.

Consideraciones de laboratorio

- Determinaciones de glucosuria cuando se utiliza el método del sulfato cúprico (solución de Benedict; Clinitest®): la piperacilina puede causar resultados falsos positivos. Las pruebas que emplean el método de la glucosa oxidasa (Tes-Tape®, Clinistix®) no se ven afectadas por la piperacilina.
- Aminoglucósidos séricos (por análisis cuantitativo). Como las penicilinas y otros beta-lactámicos pueden inactivar los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal o cuando las penicilinas se usan en dosis masivas), las concentraciones séricas de aminoglucósidos pueden estar falsamente disminuidas, si el paciente también recibe antibióticos beta-lactámicos, y el suero se almacena previo a realizar el análisis. Si la prueba va a ser demorada, se recomienda congelar las muestras y, si es posible, tomarlas cuando los niveles del antibiótico betalactámico están en su punto bajo.
- Prueba de la antiglobulina directa (Coombs). Pueden ocurrir resultados falsos positivos.
- Proteinuria. Puede producir falsos positivos en la determinación de la proteinuria con el método del ácido sulfosalicílico o del agua hirviendo, la prueba del ácido nítrico o la del ácido acético. Las tiras diagnósticas que usan el reactivo azul de bromofenol (Multi-Stix®) no parecen verse afectadas por los altos niveles de penicilinas en la orina.

Posologías

CANINOSY FELINOS:

- a) Para el tratamiento con un sólo agente en casos de sepsis intraabdominal: 50 mg/kg, IV o IM, cada 4-6 horas durante 5-7 días; las dosis son extrapoladas de las humanas con estudios limitados en perros y gatos (Greene, 2006).
- b) Para la sepsis bacteriana en perros: 3,375 g (dosis total por perro), IV, cada 6 horas o 4,5 g (dosis total por perro), IV cada 8 horas durante 7 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

M AVES:

a) Para infecciones susceptibles: reconstituir a 200 mg/ml y administrar a 100 mg/kg, IM, cada 8-12 horas; para la bacteriemia polimicrobiana grave dar 100 mg/kg, IV, cada 6 horas; previo a las cirugías ortopédicas o celómicas: 100 mg/kg, IM, cada 12 horas (Nemetz y Lennox, 2006).

■ Eficacia para la infección tratada (hemograma completo, signos clínicos, etc.).

Información al cliente

- Limitada experiencia en medicina veterinaria.
- Su uso es más apto en el paciente internado.

Química/Sinónimos

La piperacilina sódica con tazobactam se presenta como un polvo criodesecado blanco o blanquecino. El tazobactam está relacionado estructuralmente con el sulbactam y un derivado del ácido penicilánico sulfona. El producto inyectable comercializado contiene 2,79 mEq de sodio y 0,25 mg de EDTA por gramo de piperacilina.

El tazobactam puede también ser conocido como: CL 298741 o YTR 830H. La piperacilina también puede ser conocida como piperacilinum, BL-P 1908, Cl 867, CL 227193, T 12220 y TA 058. Las marcas comerciales internacionales de la combinación piperacilina/tazobactam incluyen: Tazobac®, Tazocin®, Zosyn® y otros.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los frascos de piperacilina/tazobactam inyectable y los frascos ADD-Vantage® deben ser almacenados a temperatura ambiente controlada (20-25 °C).

Los frascos convencionales deben ser reconstituidos con 5 ml de diluyente por gramo de piperacilina. Los diluyentes aptos incluyen cloruro de sodio al 0,9%, agua estéril para inyección, dextrosa al 5% en agua y solución salina o agua bacteriostática para inyección. Una vez reconstituida, diluirla 1 vez más para la infusión intravenosa con 50-150 ml de cloruro de sodio al 0,9%, solución lactada de Ringer (sólo el producto reformulado; véase más abajo) o dextrosa al 5% en agua. La infusión IV de los productos diluidos debe ser llevada a cabo en no menos de 30 minutos.

Una vez reconstituido el producto, los frascos deben ser usados de inmediato. Se recomienda desechar el remanente después de 24 horas si se mantienen a temperatura ambiente o 48 horas si se mantienen en la heladera. Las bolsas IV (con 50-150 ml) que contienen el producto más diluido son estables hasta 24 horas a temperatura ambiente y durante 1 semana si se refrigera. Como no se usan conservantes, la esterilidad no está asegurada en los productos reconstituidos almacenados.

El Zosyn® (piperacilina/tozabactam) inyectable sufrió un cambio en la formulación en 2006. El citrato de sodio (amortiguador) y el EDTA (quelante de metales) fueron agregados para hacerlo compatible con la solución lactada de Ringer para invección y administrar por un conector en Y a concentraciones específicas de gentamicina y amikacina (pero no tobramicina). Este producto reformulado tiene un fondo amarillento más allá del nombre Zosyn® en la etiqueta. Véase el prospecto del producto para obtener información específica sobre la compatibilidad del diluyente y la concentración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Piperacilina sódica y tazobactam (polvo liofilizado para inyección); Zosyn® (Wyeth); (Rx).

2,25 g (2 g de piperacilina/0,25 g de tazobactam) en frascos y frascos ADD-Vantage®; contiene 4,69 mEq de sodio.

3,375 g (3 g de piperacilina/0,375 g de tazobactam) en frascos y frascos ADD-Vantage®; contiene 7,04 mEq de sodio.

4,5 g (4 g de piperacilina/0, 5 g de tazobactam) en frascos y frascos ADD-Vantage®; contiene 9,36 mEq de sodio.

40,5 g en frasco a granel (36 g de piperacilina/4,5 g de tazobactam), contiene 84,5 mEq de sodio.

También hay disponibles envases Galaxy® de producto congelado, premezclado de 3,375 g/50 ml y 4,5 g/100 ml.

PIPERACINA

Pipa-Tabs®

ANTIPARASITARIO (ÁSCARIS)

Consideraciones al recetar

- Antihelmíntico para áscaris en varias especies.
- De Contraindicaciones: enfermedad hepática o renal crónica, hipomotilidad gastrointestinal.
- ▶ Cuidado: desórdenes convulsivantes, caballos con infestaciones por altas cargas de P. equorum.
- ▶ Efectos adversos: poco probables, pero es posible la presentación de diarrea, vómitos o ataxia.

Usos/Indicaciones

La piperacina es utilizada para el tratamiento contra áscaris en perros, gatos, caballos, cerdos y pollos. Se considera segura para su uso en animales con gastroenteritis concurrente y durante la preñez.

Farmacologia/Acciones

Se piensa que la piperacina ejerce "un efecto curariforme" sobre los nematodos susceptibles, con el que paraliza o narcotiza al gusano y permite su eliminación por la materia fecal. Se cree que el efecto bloqueante neuromuscular es causado por el bloqueo de la acetilcolina en la unión mioneural. En los áscaris, se inhibe también la producción de ácido succínico.

Farmacocinética.

La piperacina y sus sales son fácilmente absorbidas en las secciones proximales del tracto gastrointestinal, y la droga se metaboliza y excreta a través de los riñones. No se encontraron datos sobre la cinética de la absorción, distribución y eliminación para cada especie.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La piperacina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática o renal crónica y en aquellos con hipomotilidad gastrointestinal. En las personas, hay evidencias de que las dosis altas de piperacina pueden provocar convulsiones en los pacientes con antecedentes de desórdenes convulsivantes o con enfermedad renal.

Si se usa en caballos con alta carga infecciosa de P. equorum, la ruptura o el bloqueo de los intestinos son posibles debido a la rápida muerte y al desprendimiento de los gusanos.

Efectos adversos

Los efectos adversos no son comunes a las dosis recomendadas, pero en los perros y los gatos se ha observado la presentación de diarrea, vómitos y ataxia. Por lo general, los caballos y los potrillos toleran la droga bastante bien, incluso en altas dosis, pero se puede observar un ablandamiento transitorio de la materia fecal. Otros efectos adversos fueron vistos con dosis tóxicas; véase Sobredosificación, para más información.

Seguridad en reproducción y lactancia

En un sistema que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

No se encontró información, pero es probable que su uso durante la lactancia sea seguro.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis masiva aguda puede conducir a la parálisis y la muerte pero se considera que, por lo general, la droga tiene un amplio margen de seguridad. La DL_{50} oral del adipato de piperacina en ratones es $11.4~\mathrm{g/kg}$.

En los gatos, los efectos adversos ocurren dentro de las 24 horas después de haber ingerido una dosis tóxica. Vómitos, debilidad, disnea, fasciculaciones musculares de las orejas, los bigotes, la cola y los ojos, ataxia de los miembros posteriores, hipersalivación, depresión, deshidratación, presión contra la cabeza, nistagmo posicional y respuestas pupilares lentas son signos que han sido descritos después de ingestiones tóxicas. Muchos de estos efectos también se han visto en perros después de la ingestión de dosis tóxicas de este medicamento.

El tratamiento es sintomático y de sostén. Si la ingestión fue reciente, se ha sugerido administrar carbón activado y catárticos. Se recomienda realizar fluidoterapia intravenosa y mantener al animal en un lugar tranquilo y oscuro. La recuperación lleva, por lo general, 3-4 días.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben piperacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CLORPROMACINA. Aunque los datos son conflictivos, la piperacina y la clorpromacina pueden precipitar convulsiones, si se usan de manera concomitante.
- LAXANTES. El uso de purgantes (laxantes) con piperacina no se recomienda, ya que la droga puede ser eliminada antes de que su eficacia sea establecida.
- PIRANTEL/MORANTEL. La piperacina y el pirantel/morantel tienen modos de acción antagónicos y, por lo general, no deben ser usados juntos.

Consideraciones de laboratorio

■ La piperacina puede tener efecto sobre los niveles sanguíneos de ácido úrico, pero las referencias muestran un estado de conflicto respecto de este efecto. Se han informado falsos descensos y falsos aumentos; interpretar los resultados con cautela.

Posologías

Cuidado: la piperacina está disponible en varias sales, las cuales contienen cantidades variables de la droga como base (véase Química). Muchas de las dosis mencionadas a continuación no especifican qué sal es la usada en el cálculo de la dosis. Si hay dudas, dirigirse a la información del producto que se está usando.

E CANINOS:

Para el tratamiento de los áscaris (**Nota**: debido a que los estadios larvales en los tejidos del huésped pueden no verse afectados por la droga, muchos veterinarios recomiendan volver a tratar 2-3 semanas después de la primera dosis):

- a) 45-65 mg (base)/kg, oral; cachorros con menos de 2,5 kg: 150 mg máximo (Cornelius y Roberson, 1986).
- b) 110 mg/kg, oral (Chiapella, 1988).
- c) 100 mg/kg, oral; repetir en 3 semanas (Morgan, 1988).
- d) 20-30 mg/kg, oral, única dosis (Davis, 1985).
- e) 110 mg/kg, oral; repetir en 21 días (Kirk, 1989).
- f) 45-65 mg/kg (como base), oral (Roberson, 1988b).

FELINOS:

Para el tratamiento de los áscaris (**Nota**: debido a que los estadios larvales en los tejidos del huésped pueden no verse afectados por la droga, muchos veterinarios recomiendan volver a tratar 2-3 semanas después de la primera dosis):

- a) 45-65 mg (base)/kg oral; 150 mg máximo (Cornelius y Roberson, 1986).
- b) 110 mg/kg, oral (Chiapella, 1988).
- c) 100 mg/kg, oral; repetir en 3 semanas (Morgan, 1988).
- d) 20-30 mg/kg, oral, única dosis. (Davis, 1985).
- e) 110 mg/kg, oral; repetir en 21 días (Kirk, 1989).
- f) 45-65 mg/kg (como base), oral (Roberson, 1988b).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Ratones, ratas, hámsteres, gerbos y conejos: para los oxiuros: citrato de piperacina en el agua de bebida 3 g/L durante 2 semanas (Burke, 1999).
- b) Conejos: para oxiuros: citrato de piperacina a 100 mg/kg, oral, cada 24 horas durante 2 días. Adipato de piperacina: en adultos = 200-500 mg/kg, oral, cada 24 horas durante 2 días; en conejos jóvenes = 750 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 2 días. Lavar el área perianal (Ivey y Morrisey, 2000).
- c) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: para oxiuros y tenias usar citrato de piperacina 2-5 mg/ml en el agua de bebida, durante 7 días, descansar 7 días y repetir. (Adamcak y Otten, 2000).

EQUINOS:

Hay productos combinados disponibles para caballos (véase Formas posológicas) que contienen piperacina con aumento de la eficacia contra los nematodos y otros helmintos. Véanse los prospectos de los productos individuales para obtener más información:

- a) 110 mg/kg (como base), oral; repetir en 3-4 semanas. Volver a tratar a intervalos de 10 semanas para las infecciones con *P. equorum* en los animales jóvenes (recomendado) (Roberson, 1988b).
- b) 200 mg/kg oral, máximo 80 g en el adulto, 60 g en los animales de 1 año de edad y 30 g en los potrillos (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

BOVINOS/OVINOS/CAPRINOS:

Debido a la alta resistencia de muchas especies de nematodos a la piperacina, rara vez se usa como única droga en estos animales.

PORCINOS:

Para Ascaris suum y Oesophagustomum:

 a) 0,2-0,4% en el alimento o 0,1-0,2% en el agua de bebida.
 Toda el agua o el alimento medicado deben ser consumidos en un lapso de 12 horas, por lo que dejar a los animales sin agua o en ayunas durante toda la noche puede ser beneficioso para asegurarse de la adecuada dosificación; volver a tratar en 2 meses. Seguro en animales jóvenes y durante la preñez. El tiempo de retiro no ha sido determinado para los porcinos (Paul, 1986).

b) 110 mg/kg (como base). Por lo general, las sales de citrato son las usadas en el alimento en el esquema de 1 día de tratamiento, mientras que el hexahidrato se emplea en el agua de bebida. La dosis debe ser consumida en un lapso de 8-12 horas. El ayuno líquido o sólido la noche anterior puede ser un manejo beneficioso (Roberson, 1988b).

M AVES

- a) Para los áscaris en los pollos (no es efectivo en psitácidas): 100-500 mg/kg, oral, única toma; repetir en 10-14 días (Clubb, 1986).
- b) Para nematodos: citrato de piperacina: 45-100 mg/kg como única dosis o 6-10 g/3,7 litros durante 1-4 días. En las rapaces usar 100 mg/kg. En los periquitos y los canarios la dosis es 0,5 mg/g (Stunkard, 1984).
- c) Para Ascaridia galli en pollos: 32 mg/kg (como base) (aproximadamente 0,3 g para cada adulto) en 2 alimentaciones sucesivas o durante 2 días en el agua de bebida. Por lo general, se usan las sales de citrato o adipato en el alimento, mientras que el hexahidrato se emplea en el agua de bebida (Roberson, 1988b).

Controles

- Eficacia clínica y/o de laboratorio.
- Efectos adversos.

Información al cliente

Los clientes deben ser instruidos para administrar sólo la cantidad prescripta y comunicar al veterinario cualquier efecto adverso importante observado.

Ouímica/Sinónimos

La piperacina se presenta como un polvo cristalino blanco, que puede tener un ligero olor. Es soluble en agua y alcohol. La piperacina se comercializa en varias sales, que incluyen: citrato, adipato, fosfato, hexahidrato y diclorhidrato. Cada sal contiene una cantidad variable de piperacina (como base): adipato (37%), cloruro (48%), citrato (35%), diclorhidrato (50-53%), hexahidrato (44%), fosfato (42%) y sulfato (46%).

La piperacina puede también ser conocida como dietilendiamina, dispermina, hexahidropropiracina, piperazinum y *Pipa-Tabs*®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante especifique otra cosa, los productos con piperacina deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Piperacina, diclorhidrato de (tabletas): equivalentes a 50 mg y 250 mg de base. *Pipa-Tabs*® (Vet-A-Mix); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

Otros productos de venta libre y combinados pueden estar disponibles para diferentes especies. Los productos y/o las marcas comerciales incluyen: Alfalfa Pellet Horse Wormer, Tasty Paste® Dog & Puppy Wormer, WonderWormer® for horses D-WormTM Liquid Wormes for Cats and Dogs, Wazine-17, Wazine®-34, Hartz®

Advanced Care™ Liquid Wormer, Hartz® Advanced Care™ Once-amonth® Wormer for Kittens and Cats, Hartz® Advanced Care™ Once-a-month Wormer for dogs, Sergeant's® Vetscription® Worm-Away® for Cats, Sergeant's Vetscription® Sure Shot® Liquid Wormer for Cats and Kittens, Piperazine-17 Medicated, WormEze™ Canine Anthelmintic, WormEze™ Feline Anthelmintic Paste, WormEze™ Canine & Feline Anthelmintic Liquid.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

PIRANTEL, PAMOATO DE

Strongid T®, Nemex®

ANTIPARASITARIO

Consideraciones al recetar

- Antihelmíntico derivado de la pirimidina usado, principalmente, contra los áscaris en varias especies.
- ▶ Contraindicaciones: animales con extrema debilidad.
- ▶ Efectos adversos: son poco probables; es posible la emesis en los pequeños animales.

Usos/Indicaciones

El pirantel ha sido utilizado para la eliminación de los siguientes parásitos en perros: áscaris (*Toxocara canis, T. leonina*), anquilóstomos (*Ancylostoma caninum, Uncinaria stenocephala*) y gusano gástrico (*Physaloptera*). Aunque no está aprobado su uso en gatos, es útil para parásitos similares y se considera una droga segura.

El pirantel está indicado (autorizado) para la eliminación de los siguientes parásitos en los caballos: Strongylus vulgaris y equinus, Parasacaris equorum y Probstymayria vivapara. Tiene actividad variable contra Oxyuris equi, S. edentatus y pequeños estróngilos. El pirantel es activo contra la tenia ileocecal (A. perfoliata) cuando se usa al doble de la dosis recomendada, aunque se ha comunicado resistencia.

Aunque parece no haber productos con pirantel aprobados para su uso en bovinos, ovinos y caprinos, la droga es efectiva (como tartrato) para la eliminación de los siguientes parásitos: Haemonchus spp., Ostertagia spp, Trichostrongylus spp, Nematodirus spp, Chabertia spp, Cooperia spp y Oesophagostomum spp.

El tartrato de pirantel está indicado (autorizado) para la eliminación o la prevención de los siguientes parásitos en porcinos: grandes gusanos redondos (*Ascaris suum*) y *Oesophagostomum* spp. La droga tiene actividad contra los gusanos gástricos del cerdo (*Hyostrongylus rubidus*).

Aunque no está aprobado, el pirantel ha sido usado en aves domésticas y en llamas. Véase Posologías para más información.

Farmacología/Acciones

El pirantel actúa como un bloqueante neuromuscular despolarizante en parásitos susceptibles, a los que paraliza. La droga posee propiedades nicotínicas y actúa en forma similar a la acetilcolina. También inhibe la colinesterasa.

Farmacocinética

El pamoato de pirantel es mal absorbido desde el tracto gastrointestinal lo que permite, de esta manera, que la droga alcance la parte inferior del tracto en perros, gatos y equinos. El tartrato de pirantel se absorbe con mayor facilidad que la sal de pamoato. Los cerdos y los perros absorben al tartrato de pirantel más que los rumiantes, con niveles plasmáticos máximos a las 2-3 horas después de la administración. Los niveles plasmáticos máximos se presentan en tiempos muy variables en los rumiantes.

La droga se metaboliza con rapidez y se excreta en la orina y heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Usar con cuidado en animales con extrema debilidad. Por lo general, los fabricantes recomiendan no administrar la droga en pacientes muy debilitados.

Efectos adversos

Cuando se administra a las dosis recomendadas, los efectos adversos son poco probables. La emesis es posible en los pequeños animales que reciben pamoato de pirantel.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo A. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

El pirantel es seguro para usar en pacientes veterinarios en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El pirantel tiene un margen de seguridad moderado. Dosis de hasta aproximadamente 7 veces las recomendadas no suelen producir reacciones tóxicas. En los caballos, dosis de hasta 20 veces no han producido efectos adversos. La DL_{50} en ratones y ratas para el tartrato de pirantel es 170 mg/kg; >690 mg/kg de pamoato de pirantel en los perros.

El uso prolongado de pamoato de pirantel en perros producjo signos clínicos cuando se administró a 50 mg/kg/día pero no a 20 mg/kg/día en un período de 3 meses. Los signos clínicos de toxicidad que pueden observarse incluyen: aumento de la frecuencia respiratoria, profusa sudoración (en especies que tienen glándulas sudoríparas), ataxia y otros efectos colinérgicos.

Interacciones medicamentosas

- DIETILCARBAMACINA. Aumenta el riesgo de los efectos adversos.
- LEVAMISOL. Debido a mecanismos de acción (y toxicidad) similares, no usar al mismo tiempo que el pirantel.
- MORANTEL. Debido a mecanismos de acción (y toxicidad) similares, no usar junto con el pirantel.
- ORGANOFOSFORADOS. Aumentan el riesgo de efectos adversos.
- PIPERACINA. El pirantel y la piperacina tienen mecanismos de acción antagónicos; no usar juntos.

Posologias

Todas las dosis son para el pamoato de pirantel, a menos que se mencione otra cosa. Advertencia: en la mayoría de los casos no se especifica si las dosis expuestas se expresan como sal o como base.

CANINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) Para anquilóstomos o gusanos redondos: 5 mg/kg, oral, después de las comidas; repetir en 7-10 días (Willard, 2003a).
- b) 15 mg/kg, oral, 30 minutos después de una comida ligera. Recomendaciones para repetir el tratamiento: para los anquilóstomos: a las 2 semanas; semana por medio durante 5-6 semanas (comenzando a la semana de edad), si la perra perdió previamente cachorros debido a anemia por anquilóstomos. Para los áscaris: semana por medio durante 3-4 tratamientos, comenzando a las 2 semanas de edad, si los cachorros tienen alta carga parasitaria; no suele ser necesario volver a tratar en los animales adultos (Cornelius y Roberson, 1986).
- c) Cachorros: pueden ser tratados desde las 2-3 semanas de edad a 5-10 mg/kg oral; se puede repetir cada 2-3 semanas hasta las 12 semanas de edad (Hoskins, 2005d).
- d) En perros que pesan menos de 2,25 kg: 10 mg/kg (como base), oral; para los perros con más de 2,25 kg de peso: 5 mg/kg (como base), oral. Tratar a los cachorros a las 2, 3, 4, 6, 8 y 10 semanas de edad. Tratar a las perras en lactancia, 2-3 semanas después del parto. Realizar análisis de materia fecal 2-4 semanas después del tratamiento para determinar la necesidad de volver a tratar (Instrucciones en el prospecto del producto; Nemex® Tabs Pfizer).
- e) 20 mg/kg, oral; asegurarse de que el líquido esté bien mezclado antes de usar; las tabletas pueden ser partidas para asegurarse una adecuada dosificación. No aprobado para su uso en gatos, pero es muy seguro y efectivo (Blagburn, 2005b).

FELINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) Áscaris, anquilóstomos, *Physaloptera*: 5 mg/kg, oral; repetir en 2 semanas (1 solo ciclo de tratamiento para *Physaloptera*) (Dimski, 1989).
- b) 10 mg/kg, oral; repetir en 3 semanas (Kirk, 1989).
- c) Gatitos: pueden ser tratados desde las 2-3 semanas de edad a 5-10 mg/kg, oral; se puede repetir cada 2-3 semanas hasta las 12 semanas de edad, como mínimo (Hoskins, 2005d).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Conejos: 5-10 mg/kg, oral; repetir en 2-3 semanas (Ivey y Morrisey, 2000).

EQUINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 6,6 mg (como base)/kg oral; 13,2 mg (como base)/kg para cestodos (Robinson, 1987; Roberson, 1988b).
- b) 19 mg/kg, oral (Brander, Pugh y Bywater, 1982).
- c) Pirantel (tartrato de): 12,5 mg/kg, oral (Roberson, 1988b).

■ PORCINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) Para eliminar Ascaris suum o Oesophagostomum spp: tartrato de pirantel 22 mg/kg, oral (o en el alimento a razón de 800 g/tonelada) como única dosis. Para Ascaris suum sólo: en el alimento a razón de 96 g/tonelada (2,6 mg/kg) durante 3 días (Instrucciones en el prospecto de varios productos premezcla de tratrato de pirantel).
- b) Tartrato de pirantel: 22 mg/kg, oral; máximo 2 g por animal (Roberson, 1988b).
- c) Para áscaris y gusanos nodulares en cerditos barrigones: 6,6 mg/kg, oral (Braun, 1995).

■ BOVINOS/OVINOS/CAPRINOS:

Para parásitos susceptibles:

a) Tartrato de pirantel: 25 mg/kg, oral (Roberson, 1988b).

LLAMAS:

Para parásitos susceptibles:

a) 18 mg/kg, oral, por 1 día (Cheney y Allen, 1989; Fowler, 1989).

AVES:

Para nematodos intestinales:

- a) 4,5 mg/kg, oral, 1 vez; repetir en 14 días. La suspensión es no tóxica y palatable (Clubb, 1986).
- b) Para nematodos: 100 mg/kg, oral, como única dosis en psitácidas y periquitos (Marshall, 1993).

Información al cliente

■ Agitar bien las suspensiones antes de administrarlas.

Química/Sinónimos

El pamoato de pirantel, un antihelmíntico derivado de la pirimidina, se presenta como un sólido amarillo a bronce, casi insoluble en agua y alcohol. Cada gramo de pamoato de pirantel es equivalente, aproximadamente, a 347 mg (34,7%) de la base.

El pirantel también puede ser conocido como CP-10423-16, embonato de pirantel, pamoato de pirantel, Anthel®, Antiminth®, Ascarical®, Aut®, Bantel®, Cobantril®, Combantrin®, Early Bird®, Helmex®, Helmintox®, Jaa Pyral®, Lombriareu®, Nemex®, Nemocid®, Pin-X®, Pirantrim®, Pyrantin®, Pyrantrin®, Pyrapam®, Reese's® Pinworm, Strongid®, Trilombrin® y Vertel®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los productos con pamoato de pirantel deben ser almacenados en envases herméticos resistentes a la acción de la luz, mantenidos a temperatura ambiente (15-30 °C), a menos que el fabricante indique otra cosa.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Nota: muchos productos disponibles; la siguiente es una lista parcial:

Pirantel, pamoato de (tabletas): 22,7 mg (de base), 113,5 mg (de base); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en perros. El producto comúnmente conocido es *Nemex® Tabs* (Pfizer).

Pirantel, pamoato de (suspensión oral): 4,54 mg (como base)/ml (sólo para perros); en envases de 60 ml, 120 ml, 280 ml y 473 ml. Se comercializan muchos productos; un nombre comercial conocido es *Nemex-2*® (Pfizer); (producto de venta libre).

Pirantel, pamoato de (suspensión oral): 50 mg (como base)/ml. Hay muchos productos disponibles; un nombre comercial conocido es *Strongid*® *T* (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos no destinados a consumo.

Pirantel, pamoato de (pasta oral): 43,9% P/P de pirantel base en 23,6 g (20 ml) de pasta (180 mg de pirantel (base)/ml). Hay varios productos disponibles; una marca comercial conocida es *Strongid® Paste* (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos no destinados a consumo.

Pirantel, tartrato de al 1,06% (4,8 g/450 g) (para colocar sobre el alimento en baldes de 11,25 kg): Strongid C^{\oplus} (Pfizer); (producto de venta libre). Autorizado para su uso en caballos no destinados a consumo. Productos combinados:

18,2 mg de praziquantel/72,6 mg de pamoato de pirantel (como base); *Drontal® Tablets* (Bayer), (producto de venta libre).

Aprobado para su uso en gatos y gatitos a partir de las 4 semanas de edad y con 680 g de peso o más.

30 mg de praziquantel/30 mg de pamoato de pirantel; y 114 mg de praziquantel/114 mg de pamoato de pirantel (tabletas masticables): *Virbantel Flavored Chewables*[®] (Virbac); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en perros.

Praziquantel/pamoato de pirantel con febantel (tabletas): para perros de tamaño chico, mediano y grande. *Drontal® Plus Tablets* (Bayer); (Rx). Aprobado para su uso en perros y cachorros de 3 semanas de edad o más y con un peso superior a 1 kg.

Ivermectina/pirantel (tabletas masticables): 68 μg/57 mg; 136 μg/114 mg; 272 μg/228 mg; *Heartgard® Plus Chewables* (Merial); *Tri-Heart® Plus Chewable Tablets* (Schering); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Pirantel, pamoato de (suspensión o líquido para uso oral): 50 mg de pirantel (como pamoato)/ml en envases de 30 ml y 60 ml; *Antiminth*® (Pfizer Labs); *Reese's*® *Pinworm* (Reese); *Pin-X*® (Eggcom); (producto de venta libre).

Pirantel (cápsulas de gel blando): 180 mg (equivalentes a 62,5 mg de pirantel base): *PinRid*® (Apothecary); *Reese's Pinworm* (Reese); (producto de venta libre).

PIRIDOSTIGMINA, BROMURO DE

Mestinon®

ANTICOLINESTERASA

Consideraciones al recetar

- Agente con acción anticolinesterasa usado para el tratamiento de la miastenia gravis.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a esta clase de compuestos o a los bromuros, pacientes con obstrucciones mecánicas o físicas del tracto urinario o gastrointestinal.
- Cuidado: enfermedad broncoespástica, epilepsia, hipertiroidismo, bradicardia u otras arritmias, vagotonía o enfermedad ulcerativa gastrointestinal.
- ▶ Efectos adversos: por lo general se relacionan con efectos colinérgicos gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea), salivación, sudoración, efectos respiratorios (aumento de las secreciones bronquiales, broncoespasmo, edema pulmonar, parálisis respiratoria), efectos oftálmicos (miosis, visión borrosa, lagrimeo), efectos cardiovasculares (bradicardia o taquicardia, cardioespasmo, hipotensión, paro cardíaco), calambres musculares y debilidad.

Usos/Indicaciones

La piridostigmina es usada en el tratamiento de la miastenia gravis en perros (y rara vez en gatos). Se considera mucho más efectiva en la forma adquirida que en la congénita.

Farmacología/Acciones

La piridostigmina inhibe la hidrólisis de la acetilcolina por competencia directa con ella por la fijación a la colinesterasa.

Debido a que el complejo piridostigmina-acetilcolinesterasa se hidroliza mucho más lentamente que el complejo acetilcolina-acetilcolinesterasa, la acetilcolina tiende a acumularse en las sinapsis colinérgicas con la resultante actividad de este tipo.

A las dosis usuales, la piridostigmina no cruza hacia el SNC (estructura de amonio cuaternario), pero la sobredosis puede causar efectos neurológicos centrales.

Farmacocinética

La piridostigmina es sólo marginalmente absorbida desde el tracto gastrointestinal, y la absorción puede ser más errática con las tabletas de liberación sostenida que con las tabletas regulares. El inicio de acción después de la administración oral es, por lo general, dentro de 1 hora.

A las dosis usuales, la piridostigmina parece ser distribuida hacia la mayoría de los tejidos, pero no ingresa en el cerebro, la pared intestinal, la grasa o el timo. Cruza la placenta.

La droga es metabolizada tanto en el hígado como por hidrólisis por las colinesterasas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La piridostigmina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a esta clase de compuestos o a los bromuros, o en aquellos que tienen obstrucciones mecánicas o físicas en el tracto urinario o en el gastrointestinal.

La droga debe ser usada con cuidado en los pacientes con enfermedades broncoespásticas, epilepsia, hipertiroidismo, bradicardia u otras arritmias, vagotonía o enfermedades ulcerativas del tracto gastrointestinal.

Efectos adversos

Los efectos adversos asociados con la piridostigmina suelen estar relacionados con la dosis y tienen una naturaleza colinérgica. Aunque suelen ser leves y fáciles de tratar mediante la disminución de la dosis, la presentación de graves reacciones adversas es posible (véase Sobredosificación).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La piridostigmina es excretada en la leche materna; usar con cuidado en pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis con piridostigmina puede inducir una crisis colinérgica. Los signos clínicos de la toxicidad colinérgica pueden incluir: efectos gastrointestinals (náusea, vómito, diarrea), salivación, sudoración (en los pacientes con glándulas sudoríparas), efectos respiratorios (aumento de la secreciones bronquiales, broncoespasmo, edema pulmonar, parálisis respiratoria), efectos oftálmicos (miosis, visión borrosa, lagrimeo), efectos cardiovasculares (bradicardia o taquicardia, cardioespasmo, hipotensión, paro cardíaco), calambres musculares y debilidad.

La sobredosis en los pacientes miasténicos puede ser difícil de diferenciar de una crisis miasténica. El momento de inicio de los signos clínicos o el desafío con edrofonio pueden ayudar a diferenciar estos dos cuadros.

El tratamiento de la sobredosis con piridostigmina consiste en tratamiento de sostén respiratorio y cardíaco y en el uso de atropina (si es necesario). Véase Atropina para más información sobre su uso para la toxicidad colinérgica.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben piridostigmina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ATROPINA. La atropina antagonizará los efectos muscarínicos de la piridostigmina, pero el uso concurrente debe ser hecho con extrema precaución, ya que la atropina puede enmascarar los signos clínicos iniciales de una crisis colinér-
- CORTICOSTEROIDES. Pueden disminuir la actividad anticolinesterasa de la piridostigmina. Después de detener la administración de los corticosteroides, las drogas como la piridostigmina pueden causar aumento de la actividad colinesterasa.
- DEXPANTENOL. En teoría, el dexpantenol puede tener efectos aditivos cuando es usado con la piridostigmina.
- DROGAS CON CAPACIDAD BLOQUEANTE NEUROMUSCULAR (por ej., antibióticos aminoglucósidos). Puede necesitarse aumentar las dosis de la piridostigmina en los pacientes que están en tratamiento o con diagnóstico miasténico.
- MAGNESIO. El tratamiento anticolinesterásico puede ser antagonizado por la administración parenteral de magnesio, ya que puede tener un efecto depresor directo sobre el músculo esque-
- RELAJANTES MUSCULARES. La piridostgmina puede prolongar la fase I del bloqueo producido por relajantes musculares despolarizantes (por ej., succinilcolina, decametonio) y el edrofonio antagoniza las acciones de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (por ej., pancuronio, tubocurarina, galamina, vecuronio, atracurio, etc.).

Posologías

CANINOS:

Para la miastenia gravis:

- a) 0,5-3 mg/kg (oral o por sonda gástrica) cada 8-12 horas. Comenzar con la dosis inferior y aumentar según sea necesario, a los efectos de evitar una crisis colinérgica (Dewey,
- b) 1-3 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Inzana, 2000).
- c) Para la miastenia gravis adquirida: después que la regurgitación oral es abolida con el tratamiento parenteral (neostigmina), comenzar con la administración oral de piridostigmina a 7,5-30 mg oral, 2 veces por día. Una vez que el paciente esté estable y las infecciones se hayan resuelto, comenzar con la administración de corticosteroides (dosis antiinflamatorias de prednisona) y continuar en forma concurrente con las drogas anticolinesterasa durante 2 semanas; luego, la piridostigmina se puede ir disminuyendo en forma gradual (Pedroia, 1989).
- d) 0,5-3 mg/kg, oral, 2 o 3 veces por día. Si no hay respuesta, agregar prednisona (0,5-1 mg/kg/día, aumentando a 1-2 mg/kg después de unos pocos días) (Kornegay, 2006).
- e) 0,5-1 mg/kg, oral, 2 o 3 veces por día, con prednisona o sin ella (2 mg/kg, oral, 2 veces por día). Es común que los perros evidencien una recuperación completa sin tratamiento (remisión espontánea) (LeCouteur, 2005).

FELINOS:

Para la miastenia gravis:

- a) Para la forma adquirida: los gatos son sensibles a los agentes anticolinesterasa. No exceder la dosis de 0,25 mg/kg/día, oral, al comienzo (Fenner, 1989).
- b) 1-3 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Inzana, 2000).
- c) 0,5-3 mg/kg, oral, por día, junto con corticosteroides (Wheeler, 2006).

Controles

 Los animales deben ser controlados de rutina, por signos clínicos de toxicidad colinérgica (véase Sobredosificación) y la eficacia del tratamiento.

Información al cliente

 Los clientes deben ser instruidos para comunicar al veterinario la presencia de signos de excesiva salivación, alteraciones gastrointestinales, debilidad o dificultad respiratoria.

Química/Sinónimos

El bromuro de piridostigmina, un agente anticolinesterasa, es un compuesto amonio cuaternario sintético que se presenta com un polvo cristalino blanco (o casi), higroscópico, con sabor amargo y olor agradable. Es libremente soluble en agua y alcohol. El pH del producto inyectable comercializado es, aproximadamente, 5.

El bromuro de piridostigmina también puede ser conocido como: piridostigmini bromidum, *Distinon®*, *Kalymin®*, *Mestinon®* o *Regonol®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante de instrucciones diferentes, almacenar los productos con piridostigmina a temperatura ambiente. La solución oral y el producto inyectable deben ser protegidos de la luz y el congelamiento. Las tabletas deben ser mantenidas en envases herméticos.

Las tabletas de liberación extendida pueden mancharse con el tiempo, pero esto no afecta la potencia.

El producto inyectable es inestable en soluciones alcalinas.

Es físicamente compatible con glicopirrolato, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, cloruro de potasio y complejo vitamínico B con vitamina C. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con un farmacéutico para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Piridostigmina, bromuro de (tabletas): 60 mg; Mestinon® (ICN); genérico; (Rx).

Piridostigmina, bromuro de (tabletas de liberación extendida): 180 mg; Mestinon® (ICN); (Rx).

Piridostigmina, bromuro de (jarabe): 12 mg/ml en 480 ml; Mestinon® (ICN); (Rx).

Piridostigmina, bromuro de (inyectable): 5 mg/ml en ampollas de 2 ml; *Mestinon*® (ICN); (Rx).

PIRIDOXINA, CLORHIDRATO DE (VITAMINA B₆)

NUTRICIONAL (VITAMINA B₆); ANTÍDOTO

Consideraciones al recetar

- La piridoxina puede ser beneficiosa en el tratamiento de la intoxicación con isoniazida o crimidina, o para demorar la toxicidad cutánea del Doxil® (doxorrubicina liposomal).
- La sobredosis puede causar una neuropatía periférica.

Usos/Indicaciones

El uso de la piridoxina en medicina veterinaria es muy poco frecuente. Puede ser beneficiosa en el tratamiento de la intoxicación con isoniazida (INH) o con crimidina (un viejo rodenticida). La deficiencia de piridoxina parece tener una frecuencia de presentación muy baja en perros o en gatos capaces de ingerir alimento. Los gatos con grave enfermedad inestinal pueden tener un mayor requerimiento de piridoxina en su dieta. Desde un punto de vista experimental, esta droga ha sido empleada en los perros con éxito para reducir la toxicidad cutánea asociada con la doxorrubicina contenida en liposomas pegilados (*Doxil*®). La piridoxina ha demostrado suprimir el crecimiento de los tumores mamarios felinos (línea celular FMR) in vitro.

En las personas, los usos autorizados para la piridoxina incluyen deficiencia de la misma y convulsiones neonatales intratables secundarias al síndrome de dependencia de la piridoxina. Los usos no autorizados incluyen síndrome premenstrual, síndrome del túnel carpiano, discinesia tardía secundaria a antipsicóticos, náuseas y vómitos ocurridos durante la gestación, hiperoxaliuria tipo 1 y cálculos renales de oxalato, y el tratamiento de las intoxicaciones con isoniazida, cicloserina, hidracina o envenenamientos con el hongo *Gyometra*.

Farmacología/Acciones

En los eritrocitos, la piridoxina es convertida a fosfato de piridoxal y, en menor extensión, piridoxamina, la cual sirve como una coenzima para funciones metabólicas que afectan la utilización de proteínas, lípidos y carbohidratos. La piridoxina es necesaria para la conversión del triptofano a serotonina o niacina, el desdoblamiento del glucógeno, síntesis del grupo hem, síntesis del GABA en el SNC y la conversión de oxalato en glicina. La piridoxina puede actuar como un antídoto al favorecer la excreción de la cicloserina o de la isoniazida.

Los requerimientos de piridoxina aumentan a medida que aumenta la ingestión proteica.

Farmacocinética

La piridoxina es absorbida desde el tracto gastrointestinal, principalmente a nivel del yeyuno. Los síndromes de mala absorción pueden provocar un significativo deterioro de la absorción de la piridoxina. La piridoxina no se une a las proteínas plasmáticas, pero el fosfato de piridoxal está unido a ellas en su totalidad. La piridoxina se almacena principalmente en el hígado, con pequeñas cantidades en el cerebro y el músculo. Es biotransformada en el hígado y varios tejidos, y excretada casi en su totalidad como

metabolitos en la orina. La vida media de eliminación en las personas es de casi 15-20 días.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Poner en la balanza los posibles riesgos versus los beneficios en pacientes con sensibilidad documentada a la piridoxina.

Efectos adversos

Por lo general, la piridoxina es bien tolerada, a menos que las dosis sean grandes (véase Sobredosificación). En las personas, se ha descrito la presentación de parestesias y somnolencia; también se ha evidenciado la reducción de los niveles séricos de ácido fólico.

Seguridad en reproducción y lactancia

Si bien la piridoxina es un agente nutricional y muy seguro durante la gestación a las dosis recomendadas, dosis muy elevadas pueden causar síndrome de dependencia a la piridoxina en neonatos.

La administración de este medicamento a bajas dosis debe ser segura durante la lactancia. Los requerimientos de piridoxina de la madre pueden aumentar durante la gestación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Simples sobredosis no suelen ser consideradas problemáticas, en líneas generales, a menos que sea una sobredosis masiva. Los animales de laboratorio que recibieron 3-4 g/kg desarrollaron convulsiones y muerte. Los perros (Beagle) que recibieron 3 g por vía oral por día desarrollaron una marcha incoordinada y signos neurológicos. Las lesiones neuronales fueron observadas a nivel de los ganglios de la raíz dorsal (sensitivos) y ganglios trigéminos. En la mayoría de los casos, los signos se resolvieron en un lapso de 2 meses sin administrar la droga.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben piridoxina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CLORANFENICOL. Puede causar aumento de los requerimientos de piridoxina.
- ESTRÓGENOS. Pueden causar aumento de los requerimientos de piridoxina.
- HIDRALACINA. Puede causar aumento de los requerimientos de piridoxina.
- INMUNOSUPRESORES (por ej., azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, corticosteroides): Pueden causar aumento de los requerimientos de la piridoxina.
- INONIAZIDA. Puede causar aumento de los requerimientos de la piridoxina.
- PENICILAMINA. Puede causar aumento de los requerimientos de piridoxina.
- LEVODOPA. La piridoxina pude reducir la eficacia de la levodopa (no hay interacción cuando la levodopa se usa con carbidopa).
- FENOBARBITAL. Altas dosis de piridoxina pueden disminuir los niveles séricos de fenobarbital.
- FENITOÍNA. Altas dosis de piridoxina pueden disminuir la concentración sérica de la fenitoína.

Consideraciones al laboratorio

Las siguientes alteraciones de laboratorio han sido documentadas en las personas que reciben piridoxina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- Urobilinógeno en la prueba con el reactivo de Ehrlich. La piridoxina puede causar resultados falsos positivos.
- AST. Excesivas dosis de piridoxina pueden elevar los valores de AST.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

- a) Perros: para la intoxicación con isoniazida (INH): si la cantidad de INH ingerida es conocida, administrar piridoxina basándose en la relación mg a mg (1:1). Si no se conoce, dar la piridoxina en un comienzo a 71 mg/kg como infusión IV al 5-10% en un lapo de 30-60 minutos (algunas fuentes dicen que se puede administrar en bolo IV). La piridoxina inyectable puede ser obtenida, en general, en farmacias hospitalarias de medicina humana. No usar los productos inyectables con complejo vitamínico B (Gwaltney-Brant, 2003).
- b) Para remplazar la piridoxina antagonizada por la ingestión de crimidina: 20 mg/kg, IV (Dalefield y Oehme, 2006).
- c) Perros: para demorar el desarrollo de la toxicidad cutánea (dieritrodisestesia palmar/plantar) asociada con la doxorrubicina contenida en liposomas (Doxil®): 50 mg, oral, 3 veces por día durante la realización de un protocolo quimioterápico (Vail, Chun y col., 1998).

■ Más allá de evaluar la eficacia, no se requiere otro tipo de control significativo.

Información al cliente

- No dar más de lo prescrito por el veterinario.
- Contactar al veterinario, si el animal evidencia cualquier signo anormal (como por ej., dificultad para caminar o subir escaleras, etc.).

Química/Sinónimos

La piridoxina (vitamina B₆) es una vitamina hidrosoluble presente en muchos alimentos (hígado, carne, huevos, cereales, legumbres y vegetales). El producto comercial (clorhidrato de piridoxina) es un compuesto sintético. Se presenta como cristales o polvo cristalino blanco (o casi), con un sabor ligeramente amargo y salado. Es libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol.

La piridoxina (o vitamina B₆) también puede ser conocida por los siguientes sinónimos o análogos: adermina, piridoxal, piridoxal-5- fosfato, piridoxamina, piridoxamine, piridossima, piridoxolum, piridossina, Aminoxin® y Vitelle Nestrex®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante especifique otra cosa, las tabletas con piridoxina deben ser almacenadas por debajo de los 40 °C, preferiblemente entre 15-30 °C en envases bien cerrados y protegidas

El clorhidrato de piridoxina inyectable debe ser almacenado por debajo de 40 °C (preferiblemente a 15-30 °C), y protegido de la luz y del congelamiento.

El clorhidrato de piridoxina inyectable puede ser administrado sin diluir o agregado a las soluciones IV usadas con frecuencia. Es compatible con doxapram (cuando se mezcla en una jeringa) y con una emulsión grasa al 10%. Es incompatible con soluciones alcalinas u oxidativas, como así también con sales de hierro.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No se encontraron productos con piridoxina como único componente. Hay muchos productos en veterinaria que contienen piridoxina como uno entre varios ingredientes.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Piridoxina (tabletas): 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg; Vitelle Nestrex® (Fielding); genérico; (producto de venta libre).

Piridoxina como piridoxal-5-fosfato (tabletas con cubierta entérica): 20 mg; *Aminoxin*® (Tyson); (producto de venta libre).

Piridoxina, clorhidrato de (inyectable): 100 mg/ml en frascos de 1 ml; genérico; (Rx).

La piridoxina también puede formar parte de muchos productos combinados (por ej., complejo vitamínico B, multivitamínicos, etc.).

PIRILAMINA, MALEATO DE

Histall®, Equiphed®

ANTIHISTAMÍNICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Antihistamínico inyectable.
- ▶ Contraindicaciones: ninguna observada.
- ▶ Efectos adversos: CABALLOS: estimulación del SNC (nerviosismo, insomnio, convulsiones, tremores, ataxia), palpitación, disturbios gastrointestinales, depresión del SNC (sedación), debilidad muscular, anorexia, languidez e incoordinación.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Los antihistamínicos son usados en medicina veterinaria para disminuir o ayudar a prevenir los efectos adversos mediados por histamina; se emplean principalmente en caballos.

Farmacología/Acciones

Los antihistamínicos (antagonistas de los receptores H_1) producen una inhibición competitiva de histamina en los receptores histamínicos H_1 . No inactivan ni impiden la liberación de histamina, pero pueden prevenir su acción sobre la célula. Más allá de su actividad antihistamínica, estos agentes también tienen grados variables de actividad anticolinérgica y sedante. La pirilamina es menos sedante y tiene menos efectos anticolinérgicos en comparación con la mayoría de los otros antihistamínicos.

Farmacocinética

La farmacocinética de este agente parece no haber sido extensamente estudiada.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante indica que el empleo de este producto "no debería invalidar el uso de otras drogas o procedimientos de emergencia".

Efectos adversos

Los efectos adversos en los caballos pueden incluir estimulación del SNC (nerviosismo, insomnio, convulsiones, temblores, ataxia), palpitación, alteraciones gastrointestinales, depresión del SNC (sedación), debilidad muscular, anorexia, languidez e incoordinación.

Seguridad en reproducción y lactancia

A las dosis usuales, es probable que la pirilamina sea segura para

usar durante la gestación. Las ratas y los ratones tratados con 10-20 veces la dosis recomendada en personas tuvieron un aumento de la frecuencia de presentación de muerte embrionaria, fetal o perinatal, pero estudios llevados a cabo con mujeres embarazadas no mostraron un aumento de la tasa de efectos teratogénicos y fetocidas.

Si desconoce si la pirilamina ingresa en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El tratamiento de la sobredosis es de sostén y sintomático. Un fabricante (*Histavet-P®* - Schering) sugiere usar barbitúricos "cuidadosamente dosificados" para el tratamiento de las convulsiones, y analépticos (cafeína, efedrina o anfetaminas) para el tratamiento de la depresión neurológica central. Sin embargo, la mayoría de los toxicólogos recomiendan evitar el uso de estimulantes del SNC para el tratamiento de las dosis depresoras del SNC. La fenitoína (por vía IV) se recomienda para tratar las convulsiones causadas por sobredosis con antihistamínicos en las personas; evitar el uso de barbitúricos y diazepam.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben pirilamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICOAGULANTES (heparina, warfarina). Los antihistamínicos pueden contra-restar en parte los efectos anticoagulantes de la heparina o la warfarina.
- DEPRESORES DEL SNC. Puede producirse un aumento aditivo de la sedación, si la pirilamina se combina con otros depresores del SNC.
- EPINEFRINA. La pirilamina puede aumentar los efectos de la epinefrina.

Consideraciones de laboratorio

■ Los antihistamínicos pueden disminuir la formación de roncha y rubor en las pruebas cutáneas por antígenos. En las personas, se sugiere suspender la administración de anhistamínicos al menos 4 días antes de la prueba.

Posologías

CANINOS

 a) 12,5-25 mg, oral, 4 veces por día; 25-125 mg, IM (Swinyard, 1975).

BOVINOS:

- a) 0,5-1,5 g, IM (Swinyard, 1975).
- b) Para el tratamiento adyuvante de la laminitis aséptica: 55-110 mg/100 kg, IV o IM (Berg, 1986).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI-UCGFS)
 - a) 0,88-1,32 mg/kg (2-3 ml de una solución al 20 mg/ml por cada 45 kg de peso) por vía IV lenta, IM o SC; se puede repetir en 6-12 horas, si es necesario. Potrillos: 0,44 mg/kg (1 ml de una solución de 20 mg/ml por cada 45 kg de peso) IV lenta, IM o SC; se puede repetir a las 6-12 horas, si es necesario (Prospecto del producto; *Histavet-P®* Schering).
 - b) 1 mg/kg, IM, IV o SC (Robinson, 1987).
 - c) 0,5-1,5 g, IM (Swinyard, 1975).

OVINOS/PORCINOS:

a) 0,25-0,5 g, IM (Swinyard, 1975).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Química/Sinónimos

El maleato de pirilamina, un antihistamínico etilenodiamina, se presenta como un polvo cristalino blanco con un rango de fusión de 99-103 °C. Un gramo es soluble en, aproximadamente, 0,5 ml de agua o 3 ml de alcohol.

El maleato de pirilamina también puede ser conocido como: clorhidrato de piranisamina, clorhidrato de mepiramina, mepiramini maleas, maleato de miranisamina, maleato de mirilamina y maleato de mepiramina, Antihist®, Alergitanil®, Antemesyl®, Anthisan®, Equi-Phar® Equi-Hist®, Equiphed®, Fluidasa®, Histall®, Histagranules®, Histamed®, Mepyraderm®, Mepyrimal, Pyramine®, Pyriped®, Relaxa-Tabs® y Tri-Hist®.

Almacenamiento/Estabilidad

Evitar el congelamiento de los productos inyectables.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Pirilamina (gránulos): 600 mg/30g en envases de 600 g; Histall® (AHC); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos. No usar durante al menos 72 horas antes de una prueba deportiva.

600 mg de clorhidrato de seudoefedrina y 600 mg de maleato de pirilamina/por cada 30 mg (en gránulos): envases de 600 g, 2,25 kg y 4,5 kg; *Equiphed*® (AHC), *Equi-Phar Equi-Hist 1200 Granules*® (Vedco), *Tri-Hist Granules*® (Neogen), *Histagranules*® (Butler); (Rx). Autorizado para su uso en caballos. No usar al menos 72 horas antes de una prueba deportiva.

600 mg de pirilamina/30 g y 2400 mg de guaifenesina/30 g (en gránulos): en envases de 600 g, 2,25 kg y 11,25 Kg; *Anihist*® (AHC), *Hist-EQ*® (Butler); (producto de venta libre). Autorizado para su uso en caballos. No usar al menos 72 horas antes de una prueba deportiva.

También hay jarabes para la tos combinados, que contienen pirilamina, autorizados para su uso en pequeños animales.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

PIRIMETAMINA

Daraprim®

ANTIPROTOZOÁRICO

Nota: véanse también las monografías Pirimetamina/Sulfadiacina y Sulfadiacina/Trimetoprima.

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor del ácido fólico usado principalmente (en combinación) para tratar la toxoplasmosis, las infecciones por H. americanum, la neosporosis y la encefalomielitis protozoárica equina.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la pirimetamina.
- ▶ Cuidado: desórdenes hematológicos; gatos.
- ▶ Efectos adversos: PEQUEÑOS ANIMALES: anorexia, malestar, vómitos, depresión y mielosupresión (anemia, trombocitopenia, leucopenia). Los gatos tienen más probabilidades de desarrollar reacciones adversas. CABALLOS: leucopenia, trombocitopenia y anemia; se pueden tratar o prevenir con levadura de cerveza o ácido folínico.
- ▶ Posiblemente teratogénico; evitar su uso durante la gestación.
- Las formulaciones (sólo tabletas de 25 mg) pueden ser un inconveniente; no es palatable para los gatos.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la pirimetamina es usada para tratar infecciones por *Hepatzoon americanum* y para la toxoplasmosis en los pequeños animales (a menudo en combinación con sulfonamidas). En los caballos, se emplea para el tratamiento de la mielo-encefalitis protozoárica equina, algunas veces llamada toxoplasmosis equina.

En las personas, la pirimetamina se utiliza para el tratamiento de la toxoplasmosis y como un agente profiláctio para la malaria.

Farmacología/Acciones

La pirimetamina es un atagonista del ácido fólico similar a la trimetoprima. Actúa inhibiendo la enzima dihidrifolato reductasa, la cual cataliza la conversión del ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico.

Farmacocinética

No se encontraron datos sobre la farmacocinética en especies veterinarias. En las personas, la pirimetamina se absorbe bien desde el intestino después de la administración oral. Se distribuye principalmente hacia riñones, hígado, bazo y pulmones, y atraviesa la barrera hematoencefálica. Tiene un volumen de distribución de alrededor de 3 L/kg y su afinidad por las proteínas plasmáticas es del 80%. Ingresa a la leche en niveles mayores a los encontrados en el suero y puede detectarse en ella hasta 48 horas después de haberse administrado la droga.

En las personas, la vida media plasmática es, aproximadamente, 3-5 días. No se sabe cómo se metaboliza la droga (ni dónde), pero se encontraron metabolitos en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La pirimetamina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga y debe ser usada con cuidado en los pacientes con anormalidades hematológicas preexistentes. Algunos veterinarios recomiendan evitar su uso en gatos, debido al perfil de efectos adversos en esta especie.

Efectos adversos

En los pequeños animales se ha observado la presentación de anorexia, malestar, vómitos, depresión y mielosupresión (anemia, trombocitopenia, leucopenia). Los efectos adversos pueden ser más prominentes en los gatos y se observan 4-6 días después de haber comenzado con la terapia combinada. Algunos veterinarios recomiendan evitar su uso en esta especie. Los efectos hematológicos pueden desarrollarse con rapidez y se aconsejan controles frecuentes, en particular cuando el tratamiento se prolonga más allá de 2 semanas. Se ha sugerido la administración oral de ácido folínico a 1 mg/kg oral, ácido fólico a 5 mg/día o levadura de cerveza a 100 mg/kg/día para disminuir los efectos adversos.

La droga no es palatable para los gatos cuando se la mezcla con el alimento y la tableta de 25 mg hace que la administración exitosa sea todo un desafío.

En los caballos, la pirimetamina ha causado leucopenia, trombocitopenia y anemia cuando se la usa en combinación con sulfonamidas. La levadura de cerveza y el ácido folínico han sido sugeridos como agentes para antagonizar estos efectos adversos. Como alternativa, se puede emplear la suplementación con ácido fólico (por ej., un paquete con ácido fólico y vitamina E de Buckeye Feed Mills, Dalton, Ohio).

Seguridad en reproducción y lactancia

La pirimetamina es teratogénica en ratas. Se han observado anormalidades fetales en potrillos después de haber tratado a las yeguas; sin embargo, se la ha usado en mujeres gestantes para el tratamiento de la toxoplasmosis. Está claro que los riesgos asociados con el tratamiento deben contraponerse a la posible toxicidad, la gravedad de la enfermedad y cualquier otra terapia alternativa disponible (por ej., clindamicina en los pequeños animales). Algunos han recomendado la administración concomitante de ácido folínico, si la droga va a ser usada durante la gestación, pero otros sostienen que las yeguas preñadas no deberían recibir ácido fólico durante el tratamiento, ya que éste puede exacerbar las anormalidades o la mortalidad de los fetos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en

La pirimetamina es excretada en la leche materna; considerar el empleo de un sustituto lácteo.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontraron informes sobre sobredosis aguda con pirimetamina en animales. En las personas, se pueden observar vómitos, náuseas, anorexia, estimulación del SNC (incluyendo convulsiones), y efectos hematológicos. Las recomendaciones para el tratamiento incluyen: procedimientos estándares para vaciamiento intestinal o prevención de la absorción, barbitúricos parenterales para las convulsiones, ácido folínico para los efectos helatológicos, y el control a largo plazo (no menos de 1 mes) de las funciones renal y hematopoyéticas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo pirimetamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ÁCIDO p-AMINOBENZOICO (PABA). Este compuesto se considera antagónico de la pirimetamina; su importancia clínica es poco clara.
- SULFONAMIDAS. La pirimetamina es sinergista con las sulfonamidas en su actividad contra la toxoplasmosis (y la malaria).
- TRIMETOPRIMA. El uso junto con pirimetamina/sulfa no es recomendado en las personas, ya que los efectos adversos pueden ser aditivos; sin embargo, esta combinación ha sido empleada en la práctica clínica equina.

Posologías

CANINOS:

Para enfermedades protozoáricas:

- a) Para la toxoplasmosis: 0,5-1 mg/kg oral 1 vez por día, durante 2 días, y luego 0,25 mg/kg oral 1 vez por día, durante 2 semanas. Dar con sulfadiacina a 30-50 mg/kg oral, divididos en 2-4 tomas diarias, durante 1-2 semanas (Murtaugh, 1988).
- b) Para la toxoplasmosis: 0,25-0,5 mg/kg 1 vez por día, durante 28 días
 - Para neospora (con trimetoprima/sulfa): 1 mg/kg 1 vez por día, durante 28 días.
 - Para *Hepatozoon canis* (con trimetoprima/sulfa y clindamicina): 0,25-0,5 mg/kg 1 vez por día durante 2-4 semanas (Lappin, 2000).
- c) Para Hepatozoon americanum: trimetoprima/sulfa (15 mg/kg oral cada 12 horas), pirimetamina (0,25 mg/kg oral cada 24 horas) y clindamicina (10 mg/kg cada 8 horas). Una vez alcanzada la remisión, se puede efectuar el mantenimiento con decoquinato (véase la monografía correspondiente) (Baneth, 2007).
- d) Para Hepatozoon americanum: trimetoprima/sulfa (15 mg/kg oral cada 12 horas, durante 14 días), pirimetamina (0,25 mg/kg oral cada 24 horas, durante 14 días) y clindamicina (10 mg/kg cada 8 horas, durante 14 días). Una vez lograda la remisión, se puede emplear el decoquinato (véase la monografía correspondiente) para mantenimiento.
 - Para la neosporosis: pirimetamina (1 mg/kg oral por día) junto con trimetoprima/sulfa (15-30 mg/kg oral 2 veces por día (Blagburn, 2005a).
- FELINOS: (véase advertencia expuesta anteriormente)

Para la toxoplasmosis:

- a) 0,5-1 mg/kg oral por día, durante 2 días; luego, 0,25 mg/kg oral 1 vez por día, durante 2 semanas. Dar con sulfadiacina a 30-50 mg/kg oral divididos en 2-4 tomas diarias, durante 1-2 semanas (Murtaugh, 1988).
- b) Para el ciclo enteroepitelial: 2 mg/kg oral 1 vez por día. Para el ciclo extraintestinal: 0,5-1 mg/kg oral divididos en 2-3 tomas diarias, en combinación con sulfas (por ej., triple sulfa, sulfadiacina) a 60 mg/kg oral o IM, 2-3 veces por día (Lappin, 1989).
- c) Para la miocarditis protozoárica: pirimetamina a 1 mg/kg oral 1 vez por día, durante 3 días, y luego disminuir la dosis a 0,5 mg/kg oral 1 vez por día con sulfadimetoxina a 25 mg/kg oral, IV o IM, 1 vez al día (Ogburn, 1988).

d) Pirimetamina: 0,5 mg/kg oral por día, junto con sulfadiacina a 30 mg/kg oral cada 12 horas, durante 7-10 días. No usar en forma continua durante más de 2 semanas. La suplementación con ácido fólico a 5 mg/kg/día o ácido folínico a 1 mg/kg/día puede disminuir la toxicidad (Swango, Bankemper y Kong, 1989).

■ EQUINOS:

Véase también la siguiente monografía (Pirimetamina/Sulfadiacina).

Para la mieloencefalitis protozoárica equina:

a) Pirimetamina a 1 mg/kg oral 1 vez por día, durante 90-120 días (o más). Dar con una sulfa o una sulfa potenciada (sulfadiacina a 20 mg/kg oral 1-2 veces por día). Controlar el hemograma completo (Moore, 1999; MacKay, Granstrom y col., 2000).

M AVES:

Para coccidios en aves rapaces:

a) 0,5 mg/kg oral 2 veces por día, durante 14-28 días (especialmente efectiva contra toxoplasmosis, atoxoplasmosis y sarcocistosis) (Jones, 2007b).

Controles

- Véase la sección Efectos adversos; hemograma completo con recuento plaquetario.
- Eficacia clínica.

Información al cliente

- Los clientes deben ser instruidos para advertir los signos clínicos de sangrado anormal, indiferencia, etc., los que pueden indicar el desarrollo de desórdenes hematológicos.
- Puede ser muy difícil dosificar a los gatos en forma precisa usando las tabletas de 25 mg disponibles en los comercios. Preferiblemente, preparar cápsulas en forma magistral con la dosis correcta individual.

Química/Sinónimos

La pirimetamina, una aminopirimidina estructuralmente relacionada con trimetoprima, se presenta como un polvo cristalino o cristales blancos (o casi) e inodoros. Es casi insoluble en agua y poco soluble en alcohol.

La pirimetamina también puede ser conocida como: BW-50-63, pirimetamina, pyrimethaminum, RP-4753, Daraprim®, Malocide® o Pirimecidan®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de pirimetamina deben ser almacenadas en envases herméticos y resistentes al paso de la luz.

Las tabletas pueden ser molidas para hacer suspensiones orales con la droga. Aunque es estable en solución acuosa, los azúcares tienden a afectar en forma adversa la estabilidad de la pirimetamina. Cuando se utilizan jarabe de cereza, jarabe de maíz o líquidos que contienen sucrosa para preparar la suspensión, se recomienda guardarla a temperatura ambiente y desechar el remanente después de 7 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Pirimetamina (tabletas): 25 mg; Daraprim® (GlaxoSmithKline); (Rx).

PIRIMETAMINA/ SULFADIACINA

ReBalance®

ANTIPROTOZOÁRICO

Nota: véanse también las monografías Pirimetamina y Sulfadiacina/ Trimetoprima.

Consideraciones al recetar

- Inhibidor del ácido tetrahidrofólico en suspensión, autorizado para su uso en el tratamiento de los caballos con mieloencefalitis protozoárica equina causada por Sarcocystis neurona.
- ▶ Puede causar mielosupresión, efectos gastrointestinales y "crisis terapéutica" (los signos del paciente empeoran una vez comenzado el tratamiento).
- ▶ Se puede requerir la administración diaria durante 3-9 meses.

Usos/Indicaciones

ReBalance® (pirimetamina/sulfadiacina en suspensión a una concentración 1:20) está autorizado para el tratamiento de caballos con mieloencefalitis protozoárica equina causada por Sarcocystis neurona. Aunque su uso no está aprobado en los pequeños animales, podría ser útil para el tratamiento de infecciones protozoáricas, tales como la toxoplasmosis en gatos o la neosporosis en perros.

Farmacología/Acciones

Las sulfonamidas inhiben la conversión del ácido p-aminobenzoico (PABA) a ácido dihidrofólico por competición con el PABA por la enzima dihidropteroato sintasa. La pirimetamina bloquea la conversión del ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico por inhibición de la dihidrofolato reductasa. Cuando las sulfas y los inhibidores de la dihidrofilato reductasa (por ej., trimetoprima, pirimetamina) se usan juntos puede ocurrir un efecto sinérgico. Cuando se compara la pirimetamina y la trimetoprima, la primera es más activa contra la dihidrofolato reductasa protozoárica y la trimetoprima es más activa contra la dihidrofolato reductasa bacteriana.

Farmacocinética

No se encontró información específica sobre la farmacocinética de esta combinación de drogas, ni de la formulación (suspensión oral) para caballos. Informes previos acerca de caballos que estaban recibiendo otras formulaciones registraron una biodisponibilidad oral de, aproximadamente, 56% y una vida media de eliminación de unas 12 horas. Los niveles en el SNC son equivalentes al 25-50% de los encontrados en plasma. La sulfadiacina parece ser bien absorbida después de la administración oral en caballos e ingresa al líquido cefalorraquídeo. El volumen de distribución es, aproximadamente, 0,58 L/kg; la vida media de eliminación es de unas 3-4 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Esta combinación está contraindicada en equinos con hipersensibilidad a la pirimetamina o la sulfadiacina. No debe ser usada en los caballos destinados a consumo humano. Debido a que puede causar mielosupresión, usar con cuidado en caballos con anormalidades hematológicas preexistentes o en aquellos que están recibiendo otros agentes mielosupresores.

Efectos adversos

Los efectos adversos documentados en caballos en pruebas a campo para la suspensión pirimetamina/sulfadiacina incluyeron: mielosupresión (anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia), reducción del apetito/anorexia, heces blandas/diarrea y urticaria. Es factible observar efectos neurológicos centrales (convulsiones, depresión), pero es probable que éstos sean resultado de la enfermedad.

Se ha sugerido el uso de la levadura de cerveza o ácido folínico para antagonizar la mielosupresión provocada por la combinación de agentes, pero no se ha probado su eficacia.

Durante el período inicial (escasos primeros días) de tratamiento, los signos neurológicos pueden empeorar (situación también denominada "crisis terapéutica") y esta situación puede persistir hasta 5 semanas. Se piensa que esto puede ser el resultado de una reacción inflamatoria secundaria a la muerte de los parásitos localizados en el SNC.

Seguridad en reproducción y lactancia

El prospecto del producto ReBalance® (pirimetamina/sulfadiacina, en suspensión) aclara que no ha sido evaluado su uso seguro en caballos reproductores, durante la preñez o en yeguas en lactación. La pirimetamina es teratogénica en ratas. Se han observado anormalidades fetales en potrillos después de haber tratado a la madre; sin embargo, se la ha usado en mujeres embarazadas para el tratamiento de la toxoplasmosis. Los riesgos asociados con el tratamiento se deben contraponer a la posibilidad de toxicidad, la gravedad de la enfermedad y las terapias alternativas disponibles. Algunos han recomendado el uso concomitante de ácido folínico, si la droga va a ser utilizada durante la preñez, pero otros consideran que las yeguas preñadas no deberían recibir ácido fólico durante la gestación, ya que éste puede exacerbar las anormalidades y la tasa de mortalidad en los fetos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Las sulfas atraviesan la placenta y los niveles séricos fetales pueden ser de hasta el 50% del nivel encontrado en el suero materno. Se ha documentado teratogenicidad en algunos animales de laboratorio cuando se administran a dosis muy altas. Las sulfas deben ser usadas en animales preñados sólo cuando los beneficios superan con claridad a los riesgos del tratamiento.

Las sulfonamidas se distribuyen en la leche. La pirimetamina es excretada en la leche materna y la seguridad para las crías lactantes no ha sido establecida; considerar el uso de un sustituto lácteo.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró infomación acerca de sobredosis aguda de pirimetamina/sulfadiacina en caballos (dosis mayor a 2 veces la recomendada). ReBalance® (suspensión oral de pirimetamina/sulfadiacina) fue administrada a una dosis 2 veces la recomendada por el prospecto, durante 92 días a 49 caballos. Los signos observados incluyeron heces blandas, ligero aumento de la ALP en algunos caballos, disminución de eritrocitos, hemoglobina y hematócrito, y reducción del apetito.

Interacciones medicamentosas

El prospecto de *ReBalance*® (pirimetamina/sulfadiacina, en suspensión oral) aclara que no ha sido evaluada la seguridad de este producto con terapias concomitantes en equinos.

En las personas, las siguientes interacciones medicamentosas con sulfas y/o pirimetamina han sido documentadas o son teóricamente posibles, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS. Pueden disminuir la biodisponibilidad de las sulfonamidas si se administran al mismo tiempo.
- DROGAS CON ALTA AFINIDAD POR LAS PROTEÍNAS (por ej., metotrexato, fenilbutazona, diuréticos derivados de las tiacidas, salicilatos, probenecida, fenitoína, warfarina). Las sulfonamidas pueden desplazar a otras drogas con alta afinidad por las proteínas.
- ÁCIDO p-AMINOBENZOICO (PABA). El PABA tiene una acción antagónica respecto a la pirimetamina; su importancia clínica no es clara.
- TRIMETOPRIMA. El uso con pirimetamina/sulfa no es recomendado en las personas, ya que los efectos adversos pueden ser aditivos; sin embargo, esta combinación ha sido usada en la práctica equina.

Consideraciones de laboratorio

Las siguientes alteraciones de laboratorio han sido documentadas en las personas que están tomando sulfonamidas y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ Glucosuria. Las sulfonamidas pueden dar resultados falsos positivos cuando se usa el método de Benedict.

Posologías

EQUINOS:

Para el tratamiento de la meningoencefalitis protozoárica equina:

a) 20 mg/kg de sulfadiacina con 1 mg/kg de pirimetamina, equivalente a 4 ml de ReBalance® (en suspensión) por cada 50 kg de peso, oral, 1 vez por día, al menos 1 hora antes del alimento con heno o granos. Administrarlo por medio de una jeringa dosificadora apta para uso oral; colocar la boquilla de la jeringa a través del espacio interdental y depositar la dosis sobre la parte posterior de la lengua por medio de la depresión del émbolo. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica pero, por lo general, varía entre 90-270 días (Información en el prospecto del producto ReBalance® - Phoenix).

Controles

- Hemograma completo (incluyendo recuento plaquetario): valores basales y repetir, al menos, a intervalos mensuales.
- Efectos adversos gastrointestinales.
- Eficacia clínica: mejora de los signos neurológicos; prueba negativa Western blot en el líquido cefalorraquídeo.

Información al cliente

- Agitar bien antes de usar y almacenar el producto a temperatura ambiente; véanse en Posologías las instrucciones para la administración apropiada del producto.
- Los caballos pueden mostrar un empeoramiento de los signos clínicos después de comenzar el tratamiento, probablemente debido a la inflamación local provocada por los parásitos moribundos.
- Controlar los signos que pueden indicar intoxicación, incluyendo depresión, sangrado, hematomas, diarrea hemorrágica, etc.; contactar con el veterinario si esto ocurre.

Química/Sinónimos

La pirimetamina es una aminopirimidina, estructuralmente relacionado con la trimetoprima. Se presenta como un polvo cristalino o cristales blancos (o casi). Es casi insoluble en agua y poco soluble en alcohol.

La sulfadiacina se presenta como un polvo blanco a amarillento, inodoro (o casi). Es casi insoluble en agua y poco soluble en alcohol.

La sulfadiacina y la pirimidina pueden también ser conocidas como Fansidar® y ReBalance®.

Almacenamiento/Estabilidad

La suspensión ReBalance® debe ser almacenada a temperatura ambiente controlada (15-30 °C) y protegida del congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Sulfadiacina (como sal sódica) a 250 mg/ml y pirimetamina a 12,5 mg/ml, en suspensión oral en envases de 946,4 ml; *ReBalance*® *Antiprotozoal Oral Suspensión* (Phoenix); (Rx). Aprobado para su uso en caballos no destinados a consumo humano.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Un compuesto relacionado disponible en medicina humana es sulfadoxima y pirimetamina (en tabletas): 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de pirimetamina; *Fansidar*® (Roche); (Rx).

PIRLIMICINA, CLORHIDRATO DE

Pirsue®

ANTIBIÓTICO LINCOSAMIDA PARA USO INTRAMAMARIO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico del tipo lincosamida para uso intramamario en vacas lecheras.
- ▶ Tiempo de retiro previo a ordeñe (a la dosis autorizada) = 36 horas después del último tratamiento; tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 9 días.

Usos/Indicaciones

Los tubos con pirlimicina para mastitis están indicados para el tratamiento de las mastitis clínicas y subclínicas causadas por microorganismos susceptibles en las vacas lecheras en lactación.

Farmacología/Acciones

Al igual que otras lincosamidas, la pirlimicina actúa por fijación a la subunidad ribosomal 50S del ARN de las bacterias susceptibles, interfiriendo así con la síntesis proteica bacteriana. Es principalmente activa contra bacterias grampositivas, incluyendo varias especies de estafilococos (S. aureus, S. epidermidis, S. chromogenes, S. hyicus, S. xylosus), estreptococos (S. agalactiae, S. dysgalactiae, S. uberis, S. bovis) y Enterococcus faecalis.

Los microorganismos con una concentración inhibitoria mínima de ≤2 µg/ml se consideran susceptibles, mientras que aquellos con una concentración inhibitoria mínima de 4 µg/ml son considerados resistentes. Si se usa un disco de 2 µg para la

prueba en placa de Kirby-Bauer, un diámetro ≤12 mm indica resistencia y un diámetro ≥13 mm indica susceptibilidad.

Farmacocinética

Hay poca información disponible; el fabricante menciona que la droga penetra bien en la ubre y se absorbe sistémicamente desde la glándula mamaria y luego se secreta en la leche de todos los cuartos. Los niveles tisulares de pirlimicina en los cuartos tratados son 2-3 veces los encontrados en el líquido extracelular.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se encontró información al respecto.

Efectos adversos

Hasta el momento, no se han descrito efectos adversos, incluyendo la irritación de la ubre.

La leche originada en los cuartos no tratados debe ser desechada durante el tiempo de retiro, ya que en ellos se pueden detectar residuos de la droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se encontró información al respecto.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay datos al respecto.

Interacciones medicamentosas

Debido a que la **eritromicina** y la clindamicina han mostrado antagonismo in vitro, esto también podría ocurrir con la pirlimicina.

Consideraciones de laboratorio

■ La tolerancia establecida para la pirlimicina en leche es 0,4 ppm.

Posologías

BOVINOS:

a) Vacas lecheras en lactación: introducir el contenido de una jeringa en cada cuarto afectado; repetir 1 vez en 24 horas. Véanse las instrucciones del prospecto para obtener información más específica sobre las técnicas de administración (Prospecto del producto; Pirsue® - Upjohn).

Controles

- Eficacia.
- Tiempos de retiro.

Información al cliente

- Asegurarse de que los clientes comprenden las recomendaciones sobre la administración y los tiempos de retiro.
- La leche de los cuartos no tratados debe ser desechada durante el tiempo de retiro, ya que en ellos se pueden detectar residuos de la droga.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de pirlimicina es un antibiótico de la clase lincosamida. Tiene un peso molecular de 465,4.

El clorhidrato de pirlimicina también se conoce como U-57930E y *Pirsue*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar las jeringas a temperaturas de 25 °C (77 °F) o menos; proteger el producto del congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Pirlimicina, clorhidrato de (solución estéril): 50 mg (equivalente a base libre) en jeringas mamarias descartables de 10 ml; *Pirsue*® *Aqueous Gel* (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en vacas lecheras en lactancia. Tiempo de retiro para ordeñe (a la dosis autorizada) = 36 horas después del último tratamiento. Tiempo de retiro para faena (a la dosis autorizada) = 9 días.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

PIROXICAM

Feldene®

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE; ANTITUMORAL

Consideraciones al recetar

- AINE con actividad antiinflamatoria y antitumoral (indirecta).
- Contraindicaciones: hipersensibilidad o grave alergia a la aspirina u otros AINE. Extremo cuidado: pacientes con enfermedad ulcerativa gastrointestinal activa o previa, o procesos hemorrágicos. Precaución: animales con grave compromiso de la función cardíaca.
- ▶ Su uso en gatos es controvertido; emplear con mucho cuidado.
- ▶ Efectos adversos: ulceración y sangrado gastrointestinal, necrosis papilar renal y peritonitis.
- ▶ Es probablemente el AINE más seguro para el control del dolor y la inflamación en perros y gatos.

Usos/Indicaciones

En los perros, el piroxicam puede ser beneficioso para reducir el dolor y la inflamación asociados con la enfermedad articular degenerativa, pero hay alternativas más seguras disponibles. Su principal uso en perros es como tratamiento adyuvante en el carcinoma de células transicionales de la vejiga. También puede ser beneficioso en el carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma mamario y el tumor venéreo transmisible (TVT). Hay algunas indicaciones en gatos por sus efectos antitumorales, pero debe ser usado con mucho cuidado en esta especie.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros AINE, el piroxicam tiene actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Se piensa que su actividad antiinflamatoria se debe, principalmente, a que inhibe la síntesis de prostaglandinas, pero otros mecanismos pueden ser importantes (como por ej., inhibición de la formación de superóxidos). Al igual que otros AINE, el piroxicam puede afectar la función renal, causar daño en la mucosa gastrointestinal e inhibir la agregación plaquetaria.

Se cree que los efectos antitumorales del piroxicam se deben a su acción sobre el sistema inmune y no a efectos directos sobre las células tumorales.

Farmacocinética

Después de la administración oral, el piroxicam se absorbe bien desde el intestino. Si bien la presencia de alimento disminuirá la velocidad de absorción, no disminuirá la cantidad absorbida. Se cree que los antácidos no afectan en grado significativo la absorción de la droga.

Después de una sola dosis oral en gatos, el piroxicam se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral de alrededor del 80%. Los niveles máximos se presentan en unas 3 horas. La vida media de eliminación después de la administración intravenosa es de alrededor de 12 horas.

El piroxicam tiene una alta afinidad por las proteínas plasmáticas. En las personas, el nivel en el líquido sinovial equivale al 40% del encontrado en el plasma. Las concentraciones en la leche son apenas el 1% de los niveles plasmáticos.

En las personas, el piroxicam tiene una vida media plasmática muy prolongada (unas 50 horas). La droga se excreta principalmente como metabolitos en la orina después de una biotransformación hepática.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El piroxicam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a esta droga o con alergia grave a la aspirina u otros AINE. En los pacientes con enfermedad ulcerativa gastrointestinal o procesos hemorrágicos, sólo debe ser usado cuando sus posibles beneficios superan a los riesgos. Debido a que se ha observado edema periférico en algunas personas, se debe emplear con cuidado en los pacientes con grave compromiso de la función cardíaca.

El piroxicam no ha sido evaluado para su uso en gatos. En esta especie, debe ser administrado con mucha precaución (si es que debe ser utilizado).

Efectos adversos

Al igual que otros AINE usados en los perros, el piroxicam tiene la posibilidad de causar ulceración y sangrado significativos a nivel gastrointestinal. La ventana terapéutica para esta droga es muy estrecha en los perros, ya que dois tan bajas como 1 mg/kg/día han causado una importante ulceración gastrointestinal, necrosis papilar renal y peritonitis. Otros efectos adversos informados en las personas y que pueden ser posibles en los perros incluyen: efectos neurológicos centrales (dolor de cabeza, mareo, etc.), efectos óticos (zambidos), elevaciones de los valores correspondientes a las pruebas de función hepática, prurito y erupción cutánea, y edema periférico. Se ha registrado necrosis papilar renal en perros, en evaluaciones posmortem, pero al parecer no se observaron los efectos clínicos de tal alteración.

Seguridad en reproducción y lactancia

Estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico asociado con el piroxicam. La droga se excreta en la leche en muy bajas concentraciones (alrededor del 1% de las encontradas en el plasma). En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Cuando se la emplea en el último tercio de la gestación o cerca del parto en las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

La mayoría de los AINE son excretados en la leche materna; usar con cuidado en los pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible, pero los perros podrían ser más sensibles a los efectos ulcerativos de la droga que las personas.

Hubo 87 exposiciones al piroxicam informados al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 76 fueron perros (8 con signos clínicos) y 11 fueron gatos (3 con signos clínicos). Los hallazgos comunes en perros, registrados en orden decreciente de frecuencia, incluyeron: vómitos, dolor abdominal, diarrea, letargia y heces con coloración anormal. En los gatos, los vómitos fueron el hallazgo más frecuente.

Como con cualquier AINE, la sobredosis puede conducir a efectos gastrointestinales y renales. La descontaminación con eméticos y/o carbón activado es una maniobra apropiada. Para las dosis en las que se espera la presentación de efectos gastrointestinales, se sugiere el uso de protectores del tracto gastrointestinal. Si también se esperan efectos renales, se debe considerar la realización de una diuresis forzada. Los pacientes que ingieren una sobredosis significativa deben ser controlados con cuidado y sometidos a un tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo piroxicam, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS (gentamicina, amikacina, etc.). Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad.
- ANTICOAGULANTES (heparina, heparina de bajo peso molecular, warfarina). Aumentan el riesgo de posible sangrado.
- ASPIRINA. Cuando la aspirina se utiliza junto con el piroxicam, los niveles plasmáticos de este último podrían disminuir y es factible que aumente la posibilidad de efectos adversos gastrointestinales (pérdida de sangre). La administración concomitante de aspirina con piroxicam no puede ser recomendada.
- BIFOSFONATOS (alendronato, etc.). Pueden aumentar los riesgos de ulceración gastrointestinal.
- CISPLATINO. El piroxicam puede potenciar la toxicidad renal del cisplatino cuando se los usa combinados.
- CORTICOIDES. La administración concomitante con AINE puede aumentar significativamente los riesgos de efectos adversos.
- FUROSEMIDA. El piroxicam puede reducir los efectos saluréticos y diuréticos de la furosemida.
- DROGAS CON ALTA AFINIDAD POR LAS PROTEÍNAS (por ej., fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes orales, otros agentes antiinflamatorios, salicilatos, sulfonamidas y agentes hipoglucemiantes orales del tipo sulfonilurea). Debido a que el piroxicam tiene una alta afinidad por las proteías plasmáticas (99%), podría desplazar a otras drogas con las mismas características; puede ocurrir un aumento del nivel sérico y la duración de la acción. Aunque, por lo general, estas interacciones tienen poca importancia clínica, el uso concomitante requiere cautela.
- METOTREXATO. Se ha presentado una importante toxicidad cuando se usan al mismo tiempo AINE y metotrexato; utilizar esta combinación con mucho cuidado.

Consideraciones de laboratorio

■ El piroxicam puede causar falsas elevaciones de la glucemia cuando se usa el método de la glucosa oxidasa y la peroxidasa con ABST como cromógeno.

Posologías

CANINOS:

Como terapia adyuvante para el carcinoma de células transi-

cionales y el carcinoma de células escamosas y para el tratamiento paliativo de otras enfermedades neoplásicas:

- a) 0,3 mg/kg oral 1 vez por día (Frimberger y London, 2003).
- b) 0,3 mg/kg oral 1 vez por día. Dar con las comidas. Considerar el agregado de mioprostol a 3 μg/kg oral cada 8 horas en aquellos perros que no toleran los AINE. Suspender la administración si se produce una grave irritación o ulceración. Tratar las úlceras y, si los signos desaparecen, reiniciar la administración de piroxicam junto con misoprostol (Frimberger, 2000).
- c) Para el tratamiento adyuvante del hemangiosarcoma esplénico (estadio II): etopósido a 50 mg/m² oral 1 vez por día, durante 3 semanas, alternando ciclos de 3 semanas con ciclofosfamida a 12,5-25 mg/m² oral 1 vez por día. El piroxicam se administra a 0,3 mg/kg oral por día. Continuar mientras se observen la recurrencia y la progresión de la enfermedad (Lana, U'ren y col., 2007).
- d) Para el carcinoma de células transicionales después de la ablación con láser del tumor primario: mitoxantrona a 5 mg/m² IV cada 3 semanas por 4 ciclos, El piroxicam se administra a 0,3 mg/kg oral 1 vez por día, de por vida (Upton, Tanger y col., 2006).

Como antiinflamatorio, analgésico:

 a) 0,3 mg/kg oral día por medio (cada 48 horas) (Bothe, 1992; Hansen, 2003b).

FELINOS:

Como tratamiento adyuvante del carcinoma de células transicionales, pero puede tener utilidad limitada para el carcinoma de células escamosas:

a) 0,3 mg/kg oral cada 24-72 horas. La administración de protectores gástricos (misoprostol, bloqueantes H₂, sucralfato, omeprazol) puede ser útil para prevenir o tratar las úlceras gastrointestinales. Usar con cuidado en pacientes con enfermedad renal preexistente, y evitar el uso junto con otras drogas nefrotóxicas. Se puede requerir la suplementación con líquidos (Smith, 2003a).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Conejos: para el edema asociado con fracturas en miembros:

 a) 0,1-0,2 mg/kg oral cada 8 horas durante 3 semanas (Ivey y Morrisey, 2000).

Controles

- Efectos adversos (en particular el sangrado gastrointestinal).
- Pruebas de función hepática y renal: en forma ocasional, cuando el tratamiento es crónico.

Información al cliente

- Los clientes deben controlar la posible presentación de úlceras/hemorragia gastrointestinal (anorexia, heces alquitranadas, etc.)
- No exceder las dosis recomendadas sin aprobación del veterinario. Se ha sugerido dar el medicamento junto con comida para disminuir la posibilidad de alteraciones gastrointestinales.

Química/Sinónimos

El piroxicam, un antiinflamatorio no esteroide derivado del oxicam, se presenta como un sólido cristalino blanco. Es muy poco soluble en agua. No está estructuralmente relacionado con otros AINE.

El piroxicam también se conoce como: CP-16171, piroxicamum o PIRO; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas deben ser almacenadas a temperaturas inferiores a 30 °C, en envases herméticos y resistentes al paso de la luz. Cuando se guardan tal como es recomendado, las cápsulas tienen una fecha de vencimiento de 36 meses posteriores a su elaboración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Piroxicam (cápsulas): 10 mg y 20 mg; Feldene® (Pfizer); genérico; (Rx).

Plasma-Lyte — véase la tabla Líquidos Parenterales, en el Apéndice

PONAZURIL

Marquis®

ANTIPROTOZOÁRICO

Consideraciones al recetar

- Triacina aprobada para su uso en equinos para el tratamiento de la mieloenecefalitis protozoárica equina.
- El perfil de efectos adversos no está bien establecido; en pruebas a campo: erupción cutánea, ronchas, ampollas o signos gastrointestinales.
- El tratamiento es relativamente costoso.

Usos/Indicaciones

El ponazuril está indicado para el tratamiento de la mieloencefalitis protozoárica equina causada por *Sarcocystis neurona*.

El ponazuril podría ser útil para tratar las infecciones causadas por *Neospora caninum* y *Toxoplasma* en perros y gatos.

Farmacología/Accciones

Los antiprotozoáricos de la clase triacina, según se cree, tienen como blanco el "plástido" corporal, una organela que se encuentra en los miembros del phylum Apicomplexa, incluyendo *Sarcocystis neurona*. Los niveles in vitro requeridos para matar a *Sarcocystis neurona* están en el rango de 0,1-1 µg/ml.

Farmacocinética

Después de la administración diaria de 5 mg/kg por vía oral en caballos, el ponazuril alcanza su nivel sérico máximo en unos 18 días y el nivel máximo en el líquido cefalorraquídeo en unos 15 días. Los niveles máximos en el líquido cefalorraquídeo son la vigésima parte (0,21 µg/ml) de los encontrados en el suero. La vida media de eliminación sérica tiene un promedio de 4,5 días.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se observó ninguna. Antes de hacer el tratamiento, se deben descartar otros cuadros que pueden causar ataxia.

Efectos adversos

Limitada experiencia al momento de escribir esta monografía. Las pruebas a campo mostraron que algunos animales desarrollaron ampollas en la nariz y la boca, o erupciones y ronchas. Ciertos casos individuales presentaron diarrea, cólico leve o convulsiones.

El tratamiento exitoso puede no anular a todos los signos clínicos asociados con la mieloencefalitis protozoárica equina.

La queratoconjuntivitis seca ha sido documentada en algunos perros, en especial en aquellas razas con predisposición a ella, o cuando la droga fue dada en sobredosis.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad durante la gestación o en las yeguas en lactación no ha sido evaluada.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Dosis diarias de hasta 30 mg/kg (6 veces la recomendada) produjeron heces blandas. Un edema moderado del epitelio uterino fue observado en la evaluación histopatológica de yeguas que recibieron una dosis equivalente a 6 veces la recomendada.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio Ninguna observada.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

- a) Para la neosporosis o la toxoplasmosis: 7,5-15 mg/kg oral 1 vez por día, durante 28 días. La dosis es extrapolada entre aquellas usadas en caballos y ratones (Greene, Hartmann y col., 2006).
- Para la coccidiosis: anecdóticamente, 15-30 mg/kg oral por única vez, o repitiéndola después de 7-10 días (Hurley, 2007).

EQUINOS:

Para la mieloencefalitis protozoárica equina:

 a) 5 mg/kg oral 1 vez por día durante 28 días. Véase el prospecto del producto para instrucciones específicas sobre la dosificación (Prospecto del producto; *Marquis*® - Bayer).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

- Para que esta droga sea efectiva, debe ser administrada tal como fue prescrita.
- Contactar con el veterinario si se desarrollan erupciones, ronchas, ampollas o signos gastrointestinales.
- Los clientes deben ser advertidos acerca del considerable costo asociado con esta droga y respecto a que la mejoría clínica puede ser marginal o no ocurrir en algunos caballos tratados.

Ouímica/Sinónimos

Relacionado con otros protozoáricos, como el toltrazuril, el ponazuril es un antiprotozoárico triacínico (anticoccidio). La pasta oral comercializada tiene un color blanco-blanquecino y es inodora; el pH es 5,7-6.

El ponazuril también es conocido como: ICI-128436, Marquis® y Ponalrestat®.

Almacenamiento/Estabilidad

Guardar la pasta a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ponazuril (pasta oral al 15%, p/p): tubos con 127 g; cada gramo de pasta contiene 150 mg de ponazuril; cada jeringa es suficiente para tratar a un caballo de 545 kg durante 7 días. *Marquis*® (Bayer); (Rx). No debe ser usado en caballos detinados a consumo.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Potasio, brumuro de - véase Bromuros

POTASIO, CLORURO DE POTASIO, GLUCONATO DE

Cal-Dextro® K, Tumil-K®

ELECTRÓLITOS

Consideraciones al recetar

- Usado para el tratamiento o la prevención de la hipopotasemia.
- Contraindicaciones: hiperpotasemia, insuficiencia o grave deterioro renal, reacciones hemolíticas graves, enfermedad de Addison no tratada, deshidratación aguda, impedimento de la motilidad gastrointestinal (formulación sólida para uso oral).
- De Cautela: pacientes que reciben digoxina.
- ▶ Efectos adversos: hiperpotasemia. En el tratamiento oral: malestar gastrointestinal; en el tratamiento IV: puede haber irritación de las venas.
- Las sales de potasio para uso IV deben ser diluidas antes de su administración y deben ser suministradas lentamente.
- Es importante controlar el estado hídrico y ácido/base.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La suplementación con potasio se usa para prevenir o tratar la deficiencia de potasio. Cuando es factible y apropiada, debido a que en general es más segura, la suplementación oral o nutricional se prefiere por sobre la parenteral.

Farmacología/Acciones

El potasio es el principal catión intracelular en el cuerpo. Es esencial para el mantenimiento de la tonicidad celular, la transmisión del impulso nervioso, las contracciones de los músculos liso, esquelético y cardíaco; y para el mantenimiento de la función renal normal. El potasio también participa en la utilización de los carbohidratos y la síntesis proteica.

Farmacocinética

La mayor parte del potasio se excreta por vía renal (80-90%), y el resto es eliminado en las heces. Muy pequeñas cantidades pueden ser excretadas en la perspiración (animales con glándulas sudoríparas).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las sales de potasio están contraindicadas en pacientes con hiper-

potasemia, insuficiencia o grave deterioro renal, graves reacciones hemolíticas, enfermedad de Addison no tratada y deshidratación aguda. Las formulaciones sólidas para uso oral no deben ser administradas en pacientes con impedimento de la motilidad gastrointestinal. Emplear con cuidado en los pacientes digitalizados (véase Interacciones medicamentosas).

Debido a que el potasio es principalmente un electrólito intracelular, los niveles séricos pueden no ser un reflejo real del almacenamiento corporal total de potasio. El balance ácido-base puede también enmascarar el cuadro real del potasio. Los pacientes con acidosis sistémica pueden parecer hiperpotasémicos cuando, de hecho, pueden tener un potasio corporal total significativamente bajo. Por el contrario, la alcalosis puede causar valores séricos de potasio falsamente disminuidos. Evaluar las funciones renal y cardíaca antes de suplementar, y controlar de cerca los niveles séricos de potasio. La suplementación suele hacerse en un lapso de 3-5 días, para permitir que ocurra un equilibrio entre los líquidos extracelulares e intracelulares. Algunos veterinarios creen que si la acidosis está presente o es un punto a considerar, se debe usar acetato, citrato o bicarbonato de potasio; en cambio, si hay alcalosis, se debe emplear cloruro de potasio.

Efectos adversos

El principal problema asociado con la suplementación de potasio es el desarrollo de hiperpotasemia. Los signos clínicos asociados con hiperpotasemia pueden variar desde debilidad muscular y/o disturbios gastrointestinales hasta alteraciones en la conducción cardíaca. Los signos clínicos pueden ser exacerbados por hipocalcemia, hiponatremia o acidosis concomitante. Las sales de potasio para uso IV deben ser diluidas antes de ser administradas y se las debe dar lentamente (véase Posologías).

El tratamiento oral puede causar malestar gastrointestinal, mientras que la administración IV puede ser irritante para las venas.

Seguridad en reproducción y lactancia

Es poco probable que la suplementación de potasio controlada tenga efectos negativos durante la preñez o la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Puede desarrollarse hiperpotasemia mortal cuando las sales de potasio son administradas por vía IV demasiado rápido o si los mecanismos caliuréticos renales están impedidos. Los signos clínicos asociados con hiperpotasemia están expuestos en la sección Efectos adversos. El tratamiento de la hiperpotasemia depende de la causa y/o la gravedad del cuadro, y puede consistir en interrumpir la suplementación y realizar controles electrocardiográfico y del estado electrolítico y ácido/base, infusiones de glucosa/insulina, y administración de bicarbonato de sodio, calcio y resina poliestireno sulfonato. Se sugiere consultar otras referencias apropiadas para la especie que está siendo tratada para ver los protocolos específicos para el tratamiento de la hiperpotasemia.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo potasio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA (por ej., enalapril). Puede ocurrir la retención de potasio, aumentando el riesgo de hiperpotasemia.
- DIGOXINA. En los pacientes con bloqueo cardíaco grave o completo que han recibido tratamiento con digitálicos se suele recomendar no usar sales de potasio.

- AINE. La administración oral de potasio junto con antiinflamatorios no esteroides puede aumentar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales.
- DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (por ej., espironolactona). Puede ocurrir la retención de potasio; aumentan los riesgos de hiperpotasemia.

Posologias

■ CANINOS Y FELINOS:

Para la hipopotasemia:

- a) Para remplazo por vía IV: si el animal tiene función renal normal, administrar cloruro de potasio IV sin exceder los 0,5 mEq/kg/hora. Usar el remplazo IV con mucho cuidado en los animales con deterioro de la función renal o en aquellos que están recibiendo diuréticos ahorradores de potasio.
 - Remplazo por vía SC: si el uso IV no es factible o no es necesario efectuar una rápida corrección, se puede agregar cloruro de potasio a los líquidos SC; no exceder los 30 mEq de potasio por litro administrado.
 - Remplazo oral: gluconato de potasio oral a 2,2 mEq por cada 100 calorías de energía requerida o elixir de gluconato de potasio (20 mEq/ml) para perros a 5 ml cada 8-12 horas oral (Bell y Osborne, 1986).
- b) Remplazo oral, usando *Tumil-K*® (Virbac): ¼ de cucharada de té (2 mEq) por cada 4,5 kg de peso por vía oral, en el alimento, 2 veces por día. Ajustar la dosis según sea necesario (Prospecto del producto; *Tumil-K*® Virbac).
- c) Remplazo IV: cloruro de potasio IV a una velocidad que no debe exceder los 0,5 mEq/hora. La concentración del líquido de remplazo no debe superar los 60 mEq/L. Comenzar con la suplementación oral tan pronto como sea posible, usando gluconato de potasio para perros a una dosis de 2-44 mEq/día dependiendo del tamaño corporal; en los gatos dar 2-4 mEq/día (Peres, 2000).
- d) La administración de potasio debe ser considerada en base a cuánto potasio hay que administrar al paciente en cuestión y no en función de cuánto hay que agregar a la bolsa/sachet de líquidos. Por lo general, la dosis varía desde un mantenimiento (0,05-0,1 mEq/kg/hora) hasta 0,5 mEq/kg/hora (Hansen, 2007c).

RUMIANTES:

Para la hipopotasemia:

- a) En "vacas caídas": 80 g de cloruro de sodio y 20 g de cloruro de potasio en 10 L de agua por sonda gástrica. Proporcionar a la vaca un balde que contenga una solución similar para beber y otro con agua fresca (Caple, 1986).
- b) 50 gramos oral por día: 1 mEq/kg/hora por goteo IV (Howard, 1986).
 - c) Para la hipopotasemia grave (<2,3 mEq/L) con grave debilidad muscular o decúbito: cloruro de potasio isotónico (11,5 g de cloruro de potasio por 1 L de agua estéril) a una velocidad de 4 ml/kg/hora. Combinado con una gran dosis de sales de potasio por vía oral (por ej., 200 g de cluroro de potasio por día) (Smith, 2006).

Controles

El nivel y la frecuencia de controles asociados con la suplementación con potasio dependen de la causa y/o la gravedad de la hipopotasemia, las anormalidades ácido/base, la función renal, las drogas administradas de manera concurrente y el estado de la enfermedad, y pueden incluir:

- Potasio sérico
- Otros electrólitos
- Estado ácido/base
- Glucosa
- Electrocardiograma
- Hemograma completo
- Análisis de orina

Ouímica/Sinónimos

El cloruro de potasio se presenta como un polvo granular blanco o como cristales cúbicos o prismáticos elongados e incoloros. Es inodoro y tiene un sabor salino. Un gramo es soluble en alrededor de 3 ml de agua y es insoluble en alcohol. El pH de la inyección varía entre 4-8. Un gramo de cloruro de potasio contiene 13,4 mEq de potasio. Una solución de 2 mEq/L tiene una osmolaridad de 4000 mOsm/L. El cloruro de potasio puede también ser conocido como ClK.

El gluconato de potasio se presenta como un polvo cristalino o gránulos blanco a blanco-amarillento. Es inodoro y tiene un ligero sabor amargo; es libremente soluble en agua. Un gramo de gluconato de potasio contiene 4,3 mEq de potasio.

El cloruro de potasio también se conoce como ClK, cloreto de potassio, E508, kalii chloridum o kalium chloratum.

El gluconato de potasio también puede ser conocido como E577, K-G Elixir®, Kaon®, Kalyxir®, Potasoral®, Potassiject®, Potassium-Rougier®, Renakare®, Sopa-K® Tumil-K® y Ultra-K®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El gluconato de potasio para administración oral debe ser almacenado en envases herméticos, resistentes a la acción de la luz, a temperatura ambiente (15-30 °C), a menos que el fabricante indique lo contrario.

Salvo que existan otras instrucciones, los productos con cloruro de potasio deben guardarse en envases herméticos, a temperatura ambiente (15-30 °C); protegerlos del congelamiento.

El cloruro de potasio para inyección es fisicamente compatible con las siguientes soluciones intravenosas y drogas (como aditivo): todos los líquidos de remplazo para uso IV comúnmente empleados (no la emulsión lipídica al 10%), aminofilina, clorhidrato de amiodarona, tosilato de bretilio, gluconato de calcio, carbenicilina disódica, cefalotina sódica, cefapirina sódica, sucinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, corticotropina (ACTH), citarabina, dimenhidrinato, clorhidrato de dopamina, gluceptato/lactobionato de eritromicina, heparina sódica, succinato sódico de hidrocotisona, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de lidocaína, bitartrato de metaraminol, meticilina sódica, clorhidrato de metildopa, clorhidrato de metoclopramida, nafcilina sódica, bitartrato de norepinefrina, oxacilina sódica, clorhidrato de oxitetraciclina, penicilina G potásica, clorhidrato de fenilefrina, piperacilina sódica, bicarbonato de sodio, clorhidrato de tetraciclina, tiopental sódico, clorhidrato de vancomicina, clorhidrato de verapamilo y complejo vitamínico B con vitamina C.

El cloruro de potasio inyectable presenta compatibilidad conflictiva o la misma depende del diluyente o la concentración con las siguientes drogas o soluciones: emulsión lipídica al 10%, sulfato de amikacina, clorhidrato de dobutamina, succinato sódico de metilprednisolona (por conector en Y), penicilina G sódica y clorhidrato de prometacina (por conector en Y). La compatibilidad

depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

El cloruro de potasio inyectable es incompatible con las siguientes soluciones o drogas: anfotericina B, diazepam (en el conector en Y) y fenitoína sódica (en el conector en Y).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Hay varios productos que contienen potasio para uso parenteral; diríjase a las tablas del Apéndice o a los fabricantes de los productos veterinarios (por ej., *Cal-Dextro*® *K* - Fort Dodge) para información adicional.

Potasio, cloruro de (solución IV): 2 mEq (149 mg) en frascos con 10 ml; *Potassiject*® (Butler); genérico; (Rx).

Productos orales:

Potasio, gluconato de (tabletas): 2 mEq (468 mg). Aprobado para su uso en gatos y perros. *Tumil-K*[®] (Virbac), *Renakare*[®] (Neogen); (Rx).

Potasio, gluconato de (polvo para uso oral): cada 0,65 g (¼ cucharada de té) contiene 2 mEq de potasio en envase de 114 g; $Renakare^{\circledast}$ (Neogen); $Tumil-K^{\circledast}$ (Virbac); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

Potasio, gluconato de (gel): cada 2,34 g (½ cucharada de té) contiene 2 mEq de potasio en tubos de 142 g; $Tumil-K^{\circledast}$ Gel (Virbac), $Renakare^{\circledast}$ (Neogen); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: No es una lista completa.

Productos parenterales:

Potasio, cloruro de (concentrado inyectable) (debe ser diluido antes de administrar): 2 mEq/ml en 250 ml y 500 ml; 10 mEq en frascos de 5 ml, 10 ml, 50 ml y 100 ml y jeringas con aditivo de 5 ml; 20 mEq en frascos de 10 ml y 20 ml y jeringas y ampollas con aditivo de 10 ml; 30 mEq en frascos de 15 ml, 20 ml, 30 ml y 100 ml y jeringas con aditivo de 20 ml; 40 mEq en frascos de 20 ml, 30 ml, 50 ml y 100 ml, y ampollas y jeringas con aditivo de 20 ml; 60 mEq y 90 mEq en frascos de 30 ml; genérico; (Rx).

También se comercializan acetato de potasio inyectable y fosfato de potasio inyectables (véase la monografía Fosfato). Hay muchos productos con sales de potasio para uso oral en diversas formas posológicas; consúltense las referencias en medicina humana para más información sobre estos productos. Se encuentran disponibles tabletas, tabletas y cápsulas de liberación sostenida, tabletas efervescentes, líquidos y polvo en diferentes concentraciones; (productos de venta libre y Rx).

Potasio, yoduro de - véase Yoduro de potasio

PRALIDOXIMA, CLORURO DE 2-PAM, CLORURO DE

Protopam Chloride®

ANTÍDOTO; REACTIVADOR DE LA COLINESTERASA

Consideraciones el recetar

- ▶ Reactivador de la colinesterasa usado para el tratamiento adyuvante de la intoxicación por organofosforados.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad; no suele recomendarse para la intoxicación con carbamatos.
- Cuidado: deterioro de la función renal y pacientes que están recibiendo anticolinérgicos para el tratamiento de la miastenia gravis.
- ▶ Efectos adversos: la inyección IV rápida puede causar taquicardia, rigidez muscular, bloqueo neuromuscular transitorio o laringoespasmo.
- ▶ Es más efectivo si se administra dentro de las 24 horas de la exposición.

Usos/Indicaciones

La pralidoxima es usada en el tratamiento de la intoxicación con organofosforados, a menudo junto con atropina y terapia de sostén.

Farmacología/Acciones

La pralidoxima reactiva la colinesterasa que ha sido inactivada por la fosforilación secundaria a ciertos organofosforados. Por medio de un ataque nucleofílico, la droga remueve y se fija al grupo fosforil agresor unido a la enzima, el cual es entonces excretado.

Farmacocinética

La pralidoxima se absorbe sólo marginalmente cuando se administra por vía oral; la formulación para uso oral ya no se comercializa en los EE.UU. Se distribuye principalmente a través de toda el agua extracelular. Debido a su estructura de amonio cuaternario, se cree que no ingresa en el SNC en cantidades significativas, pero estudios recientes y las respuestas clínicas han puesto en duda esta creencia.

Se piensa que la pralidoxima es metabolizada por el hígado y se excreta como metabolitos y como droga sin cambios por orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La pralidoxima está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Por lo general, no se recomienda su uso en caso de intoxicaciones con carbamatos debido a que la inhibición se revierte con rapidez, pero hay algunas controversias respecto a este punto.

Debe ser usada con cuidado en los pacientes que están recibiendo agentes anticolinesterasa para el tratamiento de la miastenia gravis, ya que puede precipitar una crisis miasténica. Hay que emplearla con mucha precaución y a una dosis reducida en los pacientes con deterioro de la función renal.

Efectos adversos

A la dosis usual, la pralidoxima suele ser segura y libre de efectos adversos significativos. La inyección IV rápida puede causar taqui-

cardia, rigidez muscular, bloqueo neuromuscular transitorio y laringoespasmo.

La pralidoxima debe ser dada, en general, dentro de las 24 horas de la exposición para que sea efectiva, pero puede proporcionar algunos beneficios, en particular en intoxicaciones importantes, si se administra entre las 36 y las 48 horas por exposición.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si esta droga es excretada en la leche materna; tener precaución.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} aguda de la pralidoxima en perros es 190 mg/kg y, en dosis altas, causa efectos asociados con su propia actividad anticolinesterasa. Los signos clínicos de toxicidad en los perros pueden ser exhibidos como debilidad muscular, ataxia, vómitos, hiperventilación, convulsiones, paro respiratorio y muerte.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo pralidoxima, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BARBITÚRICOS. Las anticolinesterasas pueden potenciar la acción de los barbitúricos; usar con cuidado.
- CIMETIDINA, SUCCINILCOLINA, TEOFILINA, RESERPINA y DEPRESORES RESPIRATORIOS (por ej., narcóticos, fenotiacinas). Su uso debe ser evitado en pacientes con intoxicación por organofosforados.

Posologías

Nota: a menudo se usa junto con atropina; véase la monografía sobre esta última droga y/o las referencias expuestas más adelante, para obtener más información.

■ CANINOS Y FELINOS:

Para la intoxicación con organofosforados:

- a) La pralidoxima funciona mejor cuando se combina con atropina. Pralidoxima a 20 mg/kg, 2-3 veces por día. La dosis inicial puede ser administrada por vía IM o IV lenta. Las dosis posteriores pueden ser aplicadas por vía IM o SC. (Véanse las referencias para obtener pautas más específicas en relación con el tratamiento adyuvante) (Fikes, 1990).
- b) 10-15 mg/kg IM o SC cada 8-12 horas; 36 horas mínimo (Firth, 2000).
- c) Administrar primero atropina, a 0,1 mg/kg IV seguido por una dosis adicional de 0,3 mg/kg IM. Luego, se da pralidoxima a 50 mg/kg diluida en glucosa al 10% y administrada por vía IV lenta. Si hay una intoxicación grave y la debilidad muscular no ha sido aliviada, se puede dar otra dosis en 1 hora. Para los perros pequeños y los gatos, la pralidoxima puede ser administrada por vía IM o intraperitoneal. Reducir la dosis en presencia de insuficiencia renal. La recuperación ocurrirá en forma gradual en un lapso de 48 horas (El Bahri, 2002).
- d) Perros: 50 mg/kg; gatos: 20 mg/kg. Administrar por vía IV lenta o con líquidos en un período de 30 minutos. Repetir en 1 hora si los signos clínicos persisten, y luego cada 24-48

horas. Los autores recomiendan el uso de la pralidoxima, si ésta no se utilizó previamente, en animales que muestran grave depresión, debilidad, anorexia durante uno o más días después de la exposición. En los animales que tienen signos clínicos intensificados (por ej., depresión respiratoria), reducir la dosis y darla como infusiones en 1 hora, cada 4-8 horas, en combinación con atropina (0,04-0,4 mg/kg), por única vez o repetir según sea necesario (Mount, 1989).

e) Gatos: 20 mg/kg IM o IV dentro de las primeras 24 horas de exposición. Puede repetirse cada 6-8 horas, sola o combinada con atropina. No usar en caso de intoxicación con carbamato (Reid y Oehme, 1989).

BOVINOS:

Nota: cuando se usa en los animales destinados a la producción de alimento, la FARAD recomienda un tiempo de retiro previo a faena de 28 días y de 6 días previo a ordeñe (Haskell, Payne y col., 2005).

Para la intoxicación con organofosforados:

 a) 25-50 mg/kg en una solución al 20%, IV, en un lapso de 6 horas; o por goteo IV con un máximo de 100 mg/kg/día (Smith, 1986).

EQUINOS:

Para la intoxicación con organofosforados:

a) 20 mg/kg (muchos requieren hasta 35 mg/kg) IV y repetirlo cada 4-6 horas (Oehme, 1987c).

AVES:

Para la intoxicación con organofosforados:

 a) 10-20 mg/kg cada 8-12 horas (no se especifica la vía) junto con atropina (0,2-0,5 mg/kg IM cada 3-4 horas) (Jones, 2007a).

Controles

El tratamiento con pralidoxima se controla en función de los signos clínicos asociados con la intoxicación con organofosforados. Para más información, véanse las referencias expuestas en la sección Posologías.

Información al cliente

Este agente sólo debe ser usado bajo estricta supervisión profesional.

Química/Sinónimos

El cloruro de pralidoxima es un reactivador oxima amonio cuaternario de colinesterasa que se presenta como un polvo cristalino blanco a amarillo pálido, con un pK_a de 7,8-8. Es libremente soluble en agua. El producto inyectable comercializado tiene un pH de 3,5-4,5 posterior a la reconstitución.

El cloruro de pralidoxima también puede ser conocido como: cloruro oxima de 2-formil-1-metilpiridinio, 2-PAM, cloruro de 2-PAM, 2-PAMCl, metocloruro de 2-piridina aldoxima y *Protopam*®

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante de instrucciones diferentes, el cloruro de pralidoxima en polvo para inyección debe ser almacenado a temperatura ambiente. Después de reconstituirla con agua estéril para inyección, la solución debe ser usada dentro de unas pocas horas. No usar agua estéril con agregado de conservantes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Pralidoxima, cloruro de (polvo para inyección): 1 g en frascos monodosis de 20 ml; *Protopam*® *Chloride* (Weyth-Ayerst); (Rx).

PRAZIQUANTEL

Droncit®

ANTIPARASITARIO CESTOCIDA

Consideraciones al recetar

- Antihelmíntico cestocida que también puede ser útil para algunos otros parásitos.
- ▶ Contraindicaciones: cachorros de menos de 4 semanas de edad o gatitos de menos de 6 semanas de edad; hipersensibilidad a la droga.
- Efectos adversos: son poco frecuentes con la administración oral; dolor en el sitio de inyección, anorexia, salivación, vómitos, letargia, debilidad o diarrea son efectos posibles después de la administración inyectable.

Usos/Indicaciones

El praziquantel está indicado (uso aprobado) para el tratamiento de Dipylidium caninum, Taenia pisiformis y Echinococcus granulosis en perros, y Dipylidium caninum y Taenia taeniaeformis en gatos. No se requiere ni se recomienda ayuno antes de la administración. Por lo general, una sola dosis es efectiva, pero se deben tomar las medidas correspondientes para evitar la reinfección, en particular contra D. caninum. El praziquantel puede también ser usado para el tratamiento de infecciones por Alaria spp en perros y gatos y Spirometra mansonoides en gatos.

El praziquantel ha sido empleado en aves y en otros animales pero, por lo general, su uso no es económicamente factible en grandes animales. En las personas, el praziquantel se utiliza para la esquistosomiasis, otros trematodos (pulmonares, hepáticos o intestinales) y tenias. No es efectivo para el tratamiento de rutina de las infecciones por *F. hepatica* en las personas.

Los productos combinados pueden proporcionar un amplio espectro de acción para el control de los parásitos internos en varias especies.

Farmacologia/Acciones

El mecanismo de acción exacto del praziquantel contra cestodos no ha sido determinado, pero podría ser el resultado de la interacción con los fosfolípidos en el tegumento que causa el flujo de iones de sodio, potasio y calcio. En bajas concentraciones in vitro, la droga parece deteriorar la función de las ventosas y estimula la motilidad del parásito. En concentraciones más altas in vitro, el praziquantel aumenta la contracción (irreversible en concentraciones muy altas) de la estrobila (cadena de proglótidos) del parásito. Además, el praziquantel causa una vacuolización focal irreversible con la posterior desintegración del cestodo en sitios específicos del tegumento del parásito.

En los esquistosomas y trematodos, el praziquantel mata directamente al parásito, posiblemente por aumento del flujo de iones de calcio hacia el interior de éste. Le sigue la vacuolización focal del tegumento y luego el parásito es fagocitado.

Farmacocinética

El praziquantel es absorbido con rapidez y casi por completo después de la administración oral, pero hay un significativo efecto de primer paso Los niveles séricos máximos son alcanzados en 30-120 minutos en los perros.

El praziquantel se distribuye por todo el cuerpo. Cruza la pared intestinal y atraviesa la barrera hematoencefálica para alcanzar el SNC.

El praziquantel se metaboliza en el hígado a metabolitos con actividad desconocida. Es excretado principalmente por orina; la vida media de eliminación en el perro es, aproximadamente, 3 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante recomienda no usar praziquantel en cachorros de menos de 4 semanas de edad o gatitos de menos de 6 semanas de edad. Sin embargo, un producto combinado con praziquantel y febantel (del mismo laboratorio fabricante) está aprobado para su uso en cachorros y gatitos de todas las edades. El fabricante no menciona otras contraindicaciones para dicho compuesto. En las personas, el praziquantel está contraindicado en pacientes hipersensibles a la droga.

Efectos adversos

Cuando se usa por vía oral, el praziquantel puede causar anorexia, vómitos, letargia o diarrea en los perros, pero la incidencia de estos efectos es inferior al 5%. En los gatos, los efectos adversos tuvieron una frecuencia de presentación muy baja (<2%) en ensayos a campo, en los cuales se empleó praziquantel por vía oral, y se documentó la presentación de salivación y diarrea.

Una mayor incidencia de efectos adversos ha sido descrita después del uso del producto inyectable. En los perros, dolor en el sitio de inyección, vómitos, somnolencia y/o marcha envarada fueron efectos registrados en ensayos a campo con el uso de la droga. Algunos gatos (9,4%) mostraron los siguientes signos clínicos: diarrea, debilidad, vómitos, salivación, adormecimiento, anorexia transitoria y/o dolor en el sitio de inyección.

Seguridad en reproducción y lactancia

El praziquantel se considera seguro para su empleo en perras o gatas preñadas. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema de evaluación independiente acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), este fármaco fue clasificado dentro del grupo A. (Probablemente seguro. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

El praziquantel aparece en la leche materna a una concentración equivalente al 25%, aproximadamente, de la encontrada en el suero materno, pero es poco probable que esto represente un peligro para la cría lactante.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El praziquantel tiene un amplio margen de seguridad. En las ratas y los ratones, la DL_{50} oral es de al menos 2 g/kg. No se pudo determinar la DL_{50} oral en los perros, ya que dosis superiores a 200 mg/kg indujeron vómitos. En los gatos, dosis parenterales de 50-100 mg/kg causaron ataxia transitoria y depresión, mientras que dosis inyectables de 200 mg/kg fueron letales.

Hubo 51 exposiciones al praziquantel informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.

org) durante el período 2001-2006. De éstos, 24 casos fueron perros y 27 gatos. Ninguno evidenció signos clínicos.

Interacciones medicamentosas

En las personas, se produce actividad sinérgica entre el praziquantel y la oxamniquina en el tratamiento de la esquistosomiasis. La importancia clínica de este sinergismo en pacientes veterinarios no está clara.

Posologías

CANINOS:

a) Para cestodos susceptibles:

IM o SC, usando el producto inyectable a 56,8 mg/ml:

Dosis según peso corporal:

≤2,25 kg: 17 mg (0,3 ml)

>2,25-4,5 kg: 28,4 mg (0,5 ml)

>4,5-11,25 kg: 56,8 mg (1 ml)

>11,25 kg: 0,2 ml/2,25 kg; máximo 3 ml

Oral, usando las tabletas para caninos de 34 mg:

Dosis según peso corporal:

≤2,25 kg: 17 mg (1/2 tableta)

>2,25-4,5 kg: 34 mg (1 tableta)

>4,5-6,75 kg: 51 mg (1,5 tabletas)

>6,75-13,5 kg: 68 mg (2 tabletas)

>13,5-20,25 kg: 102 mg (3 tabletas)

>20,25-27 kg: 136 mg (4 tabletas)

≥27 kg: 170 mg (5 tabletas máximo) (Prospecto del producto; *Droncit*® *Injectable y Tablets* - Bayer).

- b) Para Echinococcus granulosis: 10 mg/kg (Sherding, 1989).
- c) Para *Diphyllobothrium* spp: 7,5 mg/kg oral, única dosis (Kirkpatrick, Knochenhauer y Jacobsen, 1987.
- d) Para Spirometra mansonoides o Diphyllobothrium erinacei: 7,5 mg/kg oral 1 vez por día, durante 2 días (Roberson, 1988a).
- e) Para el tratamiento de la paragonimiasis (*Paragonimus kellicotti*): 23-25 mg/kg oral, cada 8 horas, durante 3 días (Reinemeyer, 1995; Hawkins, 2000).
- f) Para el tratamiento de trematodos hepáticos (*Platynosum* u *Opisthorchiidae*): 20-40 mg/kg oral, 1 vez por día, durante 3-10 días (Taboada, 1999).
- g) Para Alaria spp: 20 mg/kg oral (Ballweber, 2004).
- h) Para giardiasis, usando *Drontal Plus®*: dar la dosis indicada en el prospecto, 1 vez al día, oral, durante 3 días (Lappin, 2006b).

FELINOS:

a) Para cestodos susceptibles:

IM o SC, usando el producto inyectable de 56,8 mg/ml:

Dosis según peso corporal:

<2,25 kg: 11,4 mg (0,2 ml)

2,25-4,5 kg: 22,7 mg (0,4 ml)

>4,5 kg: 34,1 mg (0,6 ml máximo)

Oral, usando las tabletas para felinos de 23 mg:

Dosis según peso corporal:

<1,8 kg: 11,5 mg (1/2 tableta)

1,8-5 kg: 23 mg (1 tableta)

>5 kg: 34,5 mg (1,5 tabletas) (Prospecto del producto; Droncit® Injectable y Tablets - Bayer)

- b) Para el tratamiento de la paragonimiasis (*Paragonimus kelli-cotti*): 23-25 mg/kg oral cada 8 horas, durante 3 días (Reinemeyer, 1995; Hawkins, 2000).
- c) Para el tratamiento de la giardiasis: dar 2 tabletas para perros pequeños de *Drontal Plus*® (113,4 mg de febantel, 22,7 mg de pirantel y 22,7 mg de praziquantel), 1 vez al día oral, durante 5 días (Scorza, Radecki y col., 2004).
- d) Para Alaria spp: 20 mg/kg oral (Ballweber, 2004).
- e) Para Spirometra mansonoides: 30-35 mg/kg oral (Bowman, 2006b).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Chinchillas: 6-10 mg/kg oral (Hayes, 2000).
- Para tenias en ratones, ratas, hámsteres y gerbos: 30 mg/kg oral única toma (obsérvese la alta dosis requerida) (Burke, 1999).
- c) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: para tenias: 6-10 mg/kg oral (Adamcak y Otten, 2000).

OVINOSY CAPRINOS:

 a) Para todas las especies de Monezia, Stilesia o Avitellina: 10-15 mg/kg (Roberson, 1988a).

■ EOUINOS:

Para los parásitos para los que está autorizado el uso de la combinación en gel oral de moxidectina/praziquantel:

a) Ajustar el dosificador de la jeringa acorde al peso del animal. Administrar el gel, introduciendo el aplicador de la jeringa en la boca del animal a través del espacio interdental, y depositar el gel en la parte posterior de la boca, cerca de la base de la lengua. Una vez extraída la jeringa, la cabeza del animal debe ser levantada para asegurarse una apropiada deglución del gel. Los caballos que pesan más de 560 kg requieren la administración de gel adicional de una segunda jeringa (Instrucciones en el prospecto del producto; Quest® Plus - Fort Dodge).

■ LLAMAS:

Para parásitos susceptibles:

a) 5 mg/kg oral (Fowler, 1989).

M AVES

Para los parásitos susceptibles (tenias):

- a) ¼ de tableta de 23 mg/kg oral; repetir en 10-14 días. Agregar al alimento o dar por sonda. La formulación inyectable es tóxica para los pinzones (Clubb, 1986).
- b) Para tenias en pollos: 10 mg/kg (Roberson, 1988a).
- c) Para cestodos y algunos trematodos: 5-10 mg/kg oral o IM, dosis única directa, o 12 mg de tabletas molidas horneadas en un pastel de aproximadamente 22 x 22 x 5 cm. A los pinzones se les debe retirar su alimento regular y se los debe preexponer a un pastel no medicado (Marshall, 1993).

REPTILES:

Para cestodos y algunos trematodos, en la mayoría de las especies:

 a) 7,5 mg/kg oral, única toma; repetir en 2 semanas, oral (Gauvin, 1993).

Para la eliminación de tenias comunes en víboras:

a) 3,5-7 mg/kg (Roberson, 1988a).

Controles

■ Eficacia clínica

Información al cliente

- No se requiere ni se recomienda ayuno previo a la administración de la droga. Por lo general una sola toma es efectiva, pero se deben tomar las medidas necesarias para prevenir la reinfección, en particular contra *D. caninum*.
- Las tabletas pueden ser molidas o mezcladas con alimento.
- Debido a que las tenias son a menudo digeridas, los fragmentos de parásitos pueden no ser vistos en las heces después de la administración del medicamento.

Química/Sinónimos

El praziquantel, un antihelmíntico derivado de la prazinoisoquinolina, se presenta como un polvo cristalino blanco (o casi), higroscópico, con sabor amargo, inodoro o con olor débil. Es muy poco soluble en agua y libremente soluble en alcohol.

El praziquantel es también conocido como: EMBAY-8440, praziquantelum, Biltricide®, Bio-Cest®, Cercon®, Cesol®, Cestox®, Cisticid®, ComboCare®, Cysticide®, Droncit®, Ehliten®, Equimax®, Extiser Q®, Mycotricide®, Opticide®, Quest® Plus, Praquantel®, Prasikon®, Prazite®, Prozitel®, Sincerck®, Teniken®, Virbantel®, Waycital®, Zifartel® y Zimecterin Gold Paste®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante de instrucciones diferentes, las tabletas de praziquantel deben ser almacenadas en envases herméticos, a temperatura ambiente. Proteger el producto de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Praziquantel (tabletas): 23 mg (felinos), 34 mg (caninos); Droncit® Tablets (Bayer); (producto de venta libre y Rx). Aprobado para su uso en gatos y perros.

Praziquantel (inyectable): 56,8 mg/ml en frascos con 10 ml y 50 ml; *Droncit® Injection* (Bayer); genéricos; (Rx). Aprobado para su uso en gatos y perros.

Productos combinados:

Tabletas: 18,2 mg de praziquantel y 72,6 mg de pamoato de pirantel (como base): *Drontal® Tablets* (Bayer); (producto de venta libre). Aprobado su uso en gatos y gatitos de más de 4 semanas de edad y 675 g de peso.

Tabletas masticables: 30 mg de praziquantel y 30 mg de pamoato de pirantel; y 114 mg de praziquantel y 114 mg de pamoato de pirantel; *Virbantel Flavored Chewables*® (Virbac); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en perros.

Tabletas: praziquantel y pamoato de pirantel más febantel; Drontal® Plus Tablets (Bayer); (Rx); en concentraciones para perros de talla pequeña, mediana y grande. Aprobado para su uso en perros y cachorros de más de 3 semanas de edad y 900 g de peso.

Gel oral: conteniendo 20 mg/ml de moxidectina y 125 mg/ml de praziquantel, en jeringas de 11,6 g (suficiente para tratar un caballo de 520 kg); *Quest® Plus* (Fort Dodge); *ComboCare® Equine Oral Gel* (Farnam); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos y ponies no destinados a consumo.

Pasta oral: conteniendo ivermectina al 1,87% y praziquantel al 14,03% en jeringas para administración oral (suficiente para tratar un caballo de 600 kg); *Equimax*® (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para su uso para caballos y ponies no destinados a consumo.

Pasta oral: conteniendo ivermectina al 1,55% y praziquantel al 7,75% en jeringas para administración oral (suficiente para tratar

un caballo de 560 kg); Zimecterin Gold Paste® (Merial); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caballos o ponies no destinados a consumo.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Praziquantel (tabletas con película cobertora): 600 mg; *Biltricide*® (Bayer); (Rx).

PRAZOSINA, CLORHIDRATO DE

Minipress®

BLOQUEANTE ALFA, -ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Bloqueante alfa, que puede ser útil como tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión sistémica o la hipertensión pulmonar en perros.
- También usado para reducir el tono simpático para el tratamiento de la obstrucción uretral funcional en perros y gatos.
- Cuidado: insuficiencia renal crónica o cuadros hipotensivos preexistentes.
- ▶ Efectos adversos: es posible ver hipotensión, efectos sobre el SNC (letargia, mareos, etc.) y alteraciones gastrointestinales.

Usos/Indicaciones

En los perros, la prazosina ha sido menos estudiada que la hidralacina, y su formulación en cápsulas la hace menos conveniente para dosificar. Sin embargo, la prazosina parece que ocasiona menos taquicardia y sus efectos venodilatadores pueden ser una ventaja sobre la hidralacina cuando se desea una reducción de la precarga. Es una droga que podría ser considerada como parte del tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca congestiva, en particular cuando es secundaria a insuficiencia valvular mitral o aórtica, situación en la que la hidralacina es inefectiva o no es tolerada. La prazosina también puede ser usada para el tratamiento de la hipertensión sistémia o la hipertensión pulmonar en los perros.

Farmacología/Acciones

Los efectos de la prazosina son el resultado de una inhibición selectiva y competitiva de los receptores alfa, adrenérgicos. Reduce la presión sanguínea y la resistencia vascular periférica y, a diferencia de la hidralacina, tiene un efecto vasodilatador tanto a nivel arterial como venoso.

La prazosina provoca una disminución significativa de las presiones sistémicas arterial y venosa, así como también de la presión atrial derecha. En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, aumenta el volumen minuto cardíaco y produce una moderada reducción de la presión sanguínea, la resistencia vascular pulmonar y la resistencia vascular sistémica. La frecuencia cardíaca puede evidenciar una leve disminución o no sufrir cambio alguno. A diferencia de la hidralacina, la prazosina no parece aumentar la liberación de renina, por lo que la terapia diurética no es fundamental (aunque ésta beneficia a la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva).

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos para este agente no fueron encontrados para las especies veterinarias. En las personas, la prazosina muestra una absorción variable después de la administración oral. Los niveles máximos ocurren en 2-3 horas.

La prazosina es ampliamente distribuida por todo el cuerpo y tiene una afinidad por las proteínas plasmáticas del 97%. Tiene mínima entrada en la leche. Se desconoce si atraviesa la placenta.

La prazosina es metabolizada en el hígado y algunos metabolitos tienen actividad. Éstos y parte de la droga sin sufrir cambios (5-10%) se eliminan principalmente por las heces, a través de la vía biliar.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La prazosina debe ser usada con cuidado en los pacientes con insuficiencia renal crónica o un cuadro hipotensivo previo.

Efectos adversos

En las personas se ha descrito el síncope secundario a hipotensión ortostática después de la primera adminsitración de la droga. Este efecto puede persistir si la dosis es demasiado alta para el paciente. Pueden ocurrir efectos sobre el SNC (letargia, mareo, etc.), pero suelen ser transitorios. Se han documentado efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, constipación, etc.) En las personas, se ha registrado el desarrollo de taquifilaxis (tolerancia a la droga), pero el ajuste de la dosis, la suspensión temporaria de la medicación y/o el agregado de un antagonista de aldosterona (por ej., espironolactona) suelen corregir este problema.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La prazosina se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna, aunque es poco probable que esto represente mucho riesgo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hubo 7 exposiciones a la prazocina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 6 fueron perros (1 con signos clínicos) y el restante fue un gato con signos clínicos. En el perro, el signo clínico, registrado con más frecuencia fue la hiperactividad. En el gato se observó taquicardia.

Evacuar el contenido gástrico y administrar carbón activado, usando las medidas precautorias estándares, si la ingestión fue reciente y el estado cardiovascular ha sido estabilizado. Tratar el shock usando expansores de volumen y vasopresores, si es necesario. Controlar y brindar medidas de sostén para la función renal.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo prazosina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AGENTES BETA-BLOQUEANTES (por ej., propranolol). Pueden aumentar la hipotensión postural observada después de la primera dosis de prazosina.
- **CLONIDINA**. Puede disminuir los efectos antihipertensivos de la prazosina.
- SILDENAFIL (y otros inhibidores de la fosfodiestearasa). Puede aumentar los riesgos de hipotensión.

■ VERAPAMILO o NIFEDIPINA. Puede causar hipotensión sinergística cuando se usa en forma concomitante con prazocina.

Posologías

CANINOS:

- a) Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca: 1 mg oral 3 veces por día, en perros con un peso inferior a 15 kg; 2 mg oral 3 veces por día en perros de más de 15 kg (Kittleson, 1985b; Atkins, 2007a).
- Para la hipertensión: 1-4 mg (dosis total) oral cada 12-24 horas (Brown y Henik, 2000).
- c) Para la hipertensión en perros grandes: 1 mg (dosis total) oral cada 8-12 horas (Ware, 2003).
- d) Para disminuir la resistencia uretral: 1 mg/15 kg, oral, cada 8 horas (Lane, 2000).
- e) Para la obstrucción uretral funcional: 1 mg/15 kg oral cada 8-24 horas (Lulich, 2004).
- f) Para disminuir la resistencia uretral: 1 mg/15 kg oral cada 12-24 horas (Bartges, 2006a; Verner, 2006).

FELINOS:

Para disminuir la resistencia uretral:

- a) 0,5 mg (dosis total) oral cada 8 horas o 0,03 mg/kg IV (Lane, 2000).
- b) 0,03 mg/kg IV (Osborne, Kruger y col., 2000).
- c) Para la obstrucción uretral funcional: 0,25-0,5 mg/gato (dosis total) oral cada 12-24 horas (Lulich, 2004; Coates, 2004; Vernau, 2006).

Controles

- Radiografías torácicas basales.
- Color de membranas mucosas; tiempo de llenado capilar.
- Si es posible, controlar presión arterial y PO₂ venosa.

Información al cliente

- El seguimiento de las instrucciones es importante para maximizar los beneficios de esta droga. Si es posible, dar el medicamento con alimento.
- Notificar al veterinario si el cuadro del paciente se deteriora o si el animal evidencia letargia o depresión.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de prazosina, un bloqueante alfa,-adrenérgico postsináptico derivado de la quinazolina, se presenta como un polvo blanco a tostado. Es poco soluble en agua y muy poco soluble en alcohol.

La prazosina puede ser también conocida como CP-12299-1, clorhidrato de furazosina, prazosini hydrochloridum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas con prazosima deben ser mantenidas en envases bien cerrados y a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de parobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Prazosina (cápsulas): 1 mg, 2 mg y 5 mg (como base); Minipress® (Pfizer); genérico), (Rx).

PREDNISOLONA PREDNISOLONA. SUCCINATO SÓDICO DE PREDNISOLONA. **ACETATO DE** PREDNISONA

Para más información, véase la monografía Glucocorticoides o la información proporcionada por los fabricantes en el prospecto de los productos autorizados para uso veterinario.

Nota: aunque son dos compuestos independientes, la prednisona y la prednisolona se consideran, a menudo, bioequivalentes; la mayoría de las especies convierten rápidamente la prednisona a prednisolona en el hígado. Caballos, gatos y pacientes con importante insuficiencia hepática no parecen absorber ni convertir la prednisona a prednisolona con eficiencia. En estos pacientes, siempre que sea posible, se deben administrar prednisolona o glucocorticoides alternativos.

Consideraciones al recetar

- ▶ Glucocorticoide clásico usado para diversas alteraciones en muchas especies. La actividad antiinflamatoria es 4 veces más potente que la de la hidrocortisona; tiene algo de actividad mineralocorticoide.
- ▶ Contraindicaciones (relativas): infecciones fúngicas sistémicas.
- ▶ Cuidado: infecciones bacterianas activas, úlceras corneales, síndrome de Cushing, diabetes, osteoporosis, reacciones psicóticas crónicas, predisposición a la tromboflebitis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal.
- ▶ El objetivo del tratamiento es usar tanta droga como sea requerida, durante el menor tiempo posible.
- ▶ La prednisona se absorbe escasamente después de la administración oral en los caballos; en los gatos puede no ser convertida con facilidad a prednisolona. En estas dos especies, se prefiere administrar prednisolona.
- ▶ Los principales efectos adversos son de naturaleza cushingoidea con el uso sostenido de la droga.
- ▶ Hay muchas posibles interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

Los glucocorticoides han sido usados en un intento por tratar prácticamente todas las enfermedades que afligen al hombre o a los animales, pero hay tres amplios usos y rangos de dosificación para estos fármacos. 1) Remplazo de la actividad glucocorticoide en pacientes con insuficiencia adrenal; 2) como agente antiinflamatorio; y 3) como agente inmunosupresor. Entre otros usos, los glucocorticoides se emplean para el tratamiento de: endocrinopatías (por ej., insuficiencia adrenal), enfermedades reumáticas (por ej., artritis reumatoidea), alteraciones del colágeno (por ej., lupus sistémico), estados alérgicos, patologías respiratorias (por ei., asma), enfermedades dermatológicas (por ej., pénfigo, dermatosis alérgicas), alteraciones hematológicas (por ej., trombocitopenias, anemias hemolíticas autoinmunes), neoplasias, desórdenes del

sistema nervioso (aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo), alteraciones gastrointestinales (por ej., exacerbaciones de la colitis ulcerativa) y enfermedades renales (por ej., síndrome nefrótico). Algunos glucocorticoides son usados por vía tópica en los ojos y la piel para varias alteraciones, o son inyectados por vía intraarticular o intralesional. La enumeración previa no es una lista completa, por cierto.

En general, al usar glucocorticoides se deben tener en cuenta los siguientes principios:

- 1. ¡Los glucocorticoides pueden enmascarar enfermedades! Tratar de no usarlos hasta tener un diagnóstico.
- 2. ¡Hacer un diagnóstico específico!
- 3. Determinar el curso desde el principio de la enfermedad.
- 4. Determinar el punto final antes de comenzar el tratamiento.
- 5. Usar la formulación menos potente durante el menor tiempo posible.
- 6. Conocer en qué circunstancias los glucocorticoides son inapropiados.

Farmacología/Acciones

Los glucocorticoides tienen efectos sobre casi todas las células y sistemas de los mamíferos. A continuación se presenta una revisión de los efectos de estos agentes:

Sistema cardiovascular. Los glucocorticoides pueden reducir la permeabilidad capilar y favorecen la vasoconstricción. Después de la administración de un glucocorticoide puede ocurrir un efecto inotrópico positivo relativamente no significativo desde el punto de vista clínico. El aumento de la presión sanguínea puede ser resultado tanto de las propiedades vasoconstrictivas de las drogas como del aumento del volumen sanguíneo que ellas pueden producir.

Células. Los glucocorticoides inhiben la proliferación de los fibroblastos, la respuesta de los macrófagos al factor de inhibición de la migración, la sensibilización de los linfocitos y la respuesta celular a los mediadores de la inflamación. También estabilizan las membranas lisosomales.

Sistema nervioso central/Sistema nervioso autónomo. Los glucocorticoides pueden disminuir el umbral convulsivante, alteran el humor y la conducta, disminuyen la respuesta a los pirógenos, estimulan el apetito y mantienen el ritmo alfa. Los glucocorticoides son necesarios para la normal sensibilidad de los receptores adrenérgicos.

Sistema endocrino. Cuando los animales no están estresados, los glucocorticoides suprimen la liberación de ACTH desde la pituitaria anterior, reduciendo o impidiendo de esta forma la liberación de corticosteroides endógenos. Los factores de estrés (por ej., enfermedad renal, enfermedad hepática, diabetes) pueden, algunas veces, anular los aspectos supresores de los esteroides exógenos. Cuando se administran glucocorticoides a dosis farmacológicas, es factible la reducción de la liberación de las hormonas tiroestimulante (TSH), foliculoestimulante (FSH), prolactina y luteinizante (LH). La conversión de tiroxina (T4) a triyodotironina (T₃) puede estar disminuida por los glucocorticoides; los niveles plasmáticos de la hormona paratiroidea están aumentados. Los glucocorticoides pueden inhibir la función osteoblástica. La actividad de la vasopresina (HAD) está reducida en los túbulos renales, y puede ocurrir diuresis. Los glucocorticoides inhiben la fijación de la insulina a sus receptores y disminuyen los efectos posreceptores de ésta.

Sistema hematopoyético. Los glucocorticoides pueden aumentar el número de plaquetas circulantes, neutrófilos y eritrocitos, pero

inhiben la agregación plaquetaria. Se observa una disminución de la cantidad de linfocitos (periféricos), monocitos y eosinófilos debido a que los glucocorticoides pueden secuestrar estas células en los pulmones y el bazo y deprimen su liberación desde la médula ósea.

La remoción de los eritrocitos senescentes se encuentra reducida. Los glucocorticoides pueden causar involución del tejido linfoideo.

Tracto gastrointestinal e hígado. Los glucocorticoides aumentan la secreción de ácido gástrico, pepsina y tripsina. Alteran la estructura de la mucina y disminuyen la proliferación de las células mucosas. La absorción de las sales de hierro y calcio está disminuida, mientras que la absorción de los lípidos está aumentada. Los cambios hepáticos pueden incluir incremento de los depósitos de lípidos y glucógeno en los hepatocitos, y aumento de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Se puede observar un aumento significativo de los niveles séricos de la fosfatasa alcalina. Los glucocorticoides pueden causar incrementos menores en el tiempo de retención de bromosulfoftaleína.

Sistema inmune (véanse también Células y Sistema hematopoyético). Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles circulantes de linfocitos T; inhiben las linfocinas y la migración de neutrófilos, macrófagos y monocitos; reducen la producción de interferón; suprimen la fagocitosis, la quimiotaxis y el procesamiento de antígenos; y disminuyen la muerte intracelular. La inmunidad específica adquirida resulta menos afectada que las respuestas inmunes inespecíficas. Los glucocorticoides también pueden antagonizar la cascada del complemento y enmascarar los signos clínicos de infección. Hay una disminución del recuento de mastocitos y está suprimida la síntesis de histamina. Muchos de estos efectos sólo ocurren a dosis altas o muy altas, y hay diferencias de especie en la respuesta.

Efectos metabólicos. Los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis. La lipogénesis está aumentada en ciertas áreas del cuerpo (por ej., el abdomen) y el tejido adiposo puede ser redistribuido, alejándose de las extremidades hacia el tronco. Los ácidos grasos se moviliza desde los tejidos y aumenta su oxidación. Los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y glicerol están elevados. La proteína es movilizada desde la mayoría de las áreas del cuerpo (no desde el hígado).

Efectos musculoesqueléticos. Los glucocorticoides pueden causar debilidad muscular (también presente si hay falta de glucocorticoides), atrofia y osteoporosis. El desarrollo óseo puede estar inhibido por el bloqueo de la hormona del crecimiento y la somatomedina, el aumento de la excreción de calcio y la inhibición de la activación de la vitamina D. La resorción ósea puede estar favorecida. También pueden inhibir el desarrollo fibrocartilaginoso.

Efectos oftálmicos. El uso prolongado (tanto sistémico como tópico oftálmico) puede causar aumento de la presión intraocular y glaucoma, cataratas y exoftalmos.

Sistema reproductivo, gestación y lactación. Es probable que los glucocorticoides sean necesarios para el normal desarrollo del feto. Pueden ser requeridos para la producción adecuada de surfactante, mielina, retina y páncreas, y para el desarrollo mamario. Las dosis excesivas durante el inicio de la preñez pueden conducir a efectos teratogénicos. En los caballos y los rumiantes, los esteroides pueden inducir el parto cuando se administran en la preñez avanzada. Los glucocorticoides sin afinidad por las proteínas plasmáticas ingresarán en la leche. Altas dosis o la administración prolongada a las madres puede potencialmente inhibir el crecimiento de los recién nacidos lactantes.

Riñón y equilibrio hidroelectrolítico. Los glucocorticoides pueden aumentar la excreción de potasio y calcio, la reabsorción de sodio y cloro, y el volumen de líquido extracelular. La hipopotasemia y/o la hipocalcemia rara vez ocurren. Posterior a la administración de glucocorticoides puede desarrollarse diuresis.

Piel. El tratamiento con corticoides puede asociarse con adelgazamiento del tejido dérmico y atrofia de la piel. Los folículos pilosos pueden estar distendidos y puede producirse alopecia.

Farmacocinética

La vida media plasmática no es relevante desde un punto de vista terapéutico cuando se evalúa el uso sistémico de los corticosteroides. La prednisolona y la prednisona son corticosteroides de acción intermedia, con una "vida media" biológica de 12-36 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El empleo sistémico de glucocorticoides suele estar contraindicado en las infecciones fúngicas sistémicas (a menos que se usen como remplazo en el tratamiento de la enfermedad de Addison), cuando se administran por vía IM en pacientes con trombocitopenia idiopática y en aquellos con hipersensibilidad a un compuesto en particular. El uso de productos inyectables de liberación sostenida está contraindicado para la corticoterapia crónica de enfermedades sistémicas.

En los animales que han recibido más que unas pocas dosis de glucocorticoides sistémicos, estos deben retirarse bajando la dosis gradualmente. En los pacientes que han sido tratados por largo plazo, la dosis debe ser disminuida en forma paulatina ya que la ACTH endógena y la función corticosteroidea retornan lentamente. Si el animal será sometido a factores estresantes (por ej., cirugía, trauma, enfermedad, etc) durante el período de disminución de la dosis para retiro, o hasta que la función adrenal y pituitárica normal sea retomada, se deberán administrar glucocorticoides adicionales.

Efectos adversos

Los efectos adversos se asocian, en general, con la administración a largo plazo de estas drogas, de manera especial si se emplean dosis altas o no se sigue un régimen de días alternos. Los efectos suelen manifestarse como síntomas de hiperadrenocorticismo. Cuando se administran en animales jóvenes en crecimiento, los glucocorticoides pueden retardar su desarrollo. Muchos de los posibles efectos, adversos o no, se describen en la sección de Farmacología.

En los perros, en asociación con la administración a corto plazo de dosis altas se pueden observar polidipsia, polifagia y poliuria, lo que también puede ocurrir con los esquemas de mantenimiento en días alternos (en los días que se administra la droga). Los efectos adversos en perros pueden incluir pelaje opaco y seco, aumento del peso corporal, jadeo, vómitos, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, lipidemias, activación o intensificación de la diabetes mellitus, pérdida de masa muscular y cambios en el comportamiento (depresión, letargia, actitudes viciosas). Se puede necesitar la suspensión del medicamento; el cambio por otro glucocorticoide también puede aliviar el problema. Con la excepción de la polidipsia, la polifagia y la poliuria, los efectos adversos asociados con la terapia antiinflamatoria son relativamente poco frecuentes. Los efectos adversos vinculados con las dosis inmunosupresoras son más corrientes y pueden ser más graves.

Los gatos requieren, en la mayoría de los casos, dosis más elevadas que los perros para lograr un efecto clínico, pero tienden a desarrollar menos efectos adversos. En ocasiones, pueden notarse

polidipsia, poliuria, polifagia con incremento del peso corporal, diarrea o depresión. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo en dosis altas puede causar efectos "cushingoideos".

Seguridad en reproducción y lactancia

El tratamiento con corticosteroides puede inducir el parto en los grandes animales, en especial durante los últimos estadios de la gestación. En las personas, la FDA clasifica a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.) En un sistema separado de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en la gestación canina y felina (Papich, 1989), se categorizó a la prednisolona/ prednisona como clase C. (Estas drogas pueden tener riesgos potenciales. Los estudios en personas o animales de laboratorio no descubrieron riesgos, y estas medicaciones deben ser empleadas con prudencia, como última medida, cuando el beneficio de la terapia supera claramente a su amenaza.)

Usar con precaución en las hembras en lactancia. Los glucocorticoides sin afinidad por las proteínas plasmáticas ingresarán en la leche. Dosis altas o la administración prolongada a las madres podrían inhibir el crecimiento, interferir con la producción de corticosteroides endógenos o causar efectos no deseados en las crías lactantes. Sin embargo, en las personas, hay varios estudios que sugieren que las cantidades excretadas en la leche materna son despreciables, cuando las dosis de prednisolona o prednisona administradas a la madre son inferiores o iguales a 20 mg/día, o la dosis de metilprednisolona es inferior o igual a 8 mg/kg. Dosis más elevadas durante cortos períodos pueden no ser peligrosas para los infantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se administran a corto plazo, es poco probable que los glucocorticoides causen efectos perjudiciales, incluso en dosis masivas. Se describió el caso de un perro que desarrolló efectos agudos sobre el sistema nervioso central después de la ingestión accidental de glucocorticoides. Si se producen signos clínicos, se requiere el tratamiento de sostén.

El empleo a largo plazo de glucocorticoides puede conducir a efectos adversos serios. Consúltese Efectos adversos para mayor información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo prednisolona/prednisona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Su uso concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- AGENTES ANTICOLINESTERASA (por e)., piridostigmina, neostigmina, etc.). En los pacientes con miastenia gravis, el uso concurrente de glucocorticoides y agentes anticolinesterasa puede conducir a una profunda debilidad muscular. Si es posible, suspender la anticolinesterasa al menos 24 horas antes de la administración de un corticosteroide.
- ASPIRINA (salicilatos). Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles sanguíneos de salicilato.
- CICLOFOSFAMIDA. Los glucocorticoides pueden también inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; se puede requerir un ajuste de la dosis.
- CICLOSPORINA. La administración conjunta de un glucocorti-

coide y ciclosporina puede aumentar los niveles en sangre de cada una de estas drogas, por inhibición mutua del metabolismo hepático; no está clara la importancia clínica de esta interacción.

- DIGOXINA. Aumento del riesgo de arritmias, secundario a la hipopotasemia.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (por ej., furosemida, tiacidas). La administración concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- EFEDRINA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.
- ESTRÓGENOS. Los efectos de la hidrocortisona, y posiblemente de otros glucocorticoides, pueden ser potenciados por la administración concomitante de estrógenos.
- INSULINA. Los requerimientos de insulina pueden aumentar en pacientes que están recibiendo glucocorticoides.
- KETOCONAZOL. Puede disminuir el metabolismo de los glucocorticoides.
- MITOTANO. Puede alterar el metabolismo de los esteroides; se pueden necesitar dosis de esteroides más altas que lo usual para el tratamiento de la insuficiencia adrenal inducida por el mito-
- AINE. La administración de otras drogas ulcerogénicas junto con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal.
- FENOBARBITAL. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.
- FENITOÍNA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.
- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo de glucocorticoides.
- VACUNAS. Los pacientes que están recibiendo corticosteroides a dosis inmunosupresoras no deberían recibir vacunas a virus vivos atenuados, ya que puede aumentar la replicación del virus; puede ocurrir una menor respuesta inmune posterior a la aplicación de vacunas, toxoides o bacterinas en los pacientes que están recibiendo glucocorticoides.

Consideraciones de laboratorio

- Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles séricos de colesterol y glucosa urinaria.
- Los glucocorticoides pueden reducir el potasio sérico.
- Los glucocorticoides pueden suprimir la liberación de hormona tiroestimulante (TSH), reduciendo los valores de la T3 y T4. La atrofia glandular tiroidea fue comunicada luego de la administración a largo plazo de glucocorticoides. La captación del I131 por la tiroides puede estar disminuida por los glucocorticoides.
- Las intradermorreacciones pueden ser suprimidas por los gluco-
- Los glucocorticoides pueden inducir resultados falsos negativos en la prueba de nitroazul de tetrazolio para infecciones bacterianas sistémicas.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante de neoplasias:

Para mayor información sobre el uso de la prednisona/prednisolona como parte de protocolos quimioterápicos, véanse los protocolos incluidos en el Apéndice u otros protocolos/dosificaciones correspondientes a varias referencias, incluyendo: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

a) Tumores cerebrales (tratamiento paliativo):

Prednisona a 0,5-1 mg/kg oral 1 vez por día o día por medio (Fenner, 1988).

Prednisona a 0,5-1 mg/kg oral 2 veces por día, durante varios días; luego ir disminuyendo la dosis en las siguientes semanas o meses, dependiendo de las necesidades del paciente (LeCoteur y Turrel, 1986).

b) Para el tratamiento adyuvante del linfoma canino:

Protocolo COAP (ciclofosfamida + vincristina + arabinósido de citosina + prednisona): prednisona: 50 mg/m² oral día por medio, durante 1 semana; luego, 25 mg/m² día por medio.

Protocolo COP (sin arabinósido de citosina): prednisona; 25 mg/m² oral día por medio.

Protocolo CHOP (doxorrubicina en lugar del arabinósido de citosina): prednisona: 25 mg/m² oral día por medio. (Couto, 1986).

- c) Para el tratamiento adyuvante del mieloma múltiple: prednisona: 0,5 mg/mg oral 1 vez por día. Usada con melfalán: 0,1 mg/kg oral 1 vez por día, durante 10 días; luego, 0,05 mg/kg oral 1 vez por día, o con ciclofosfamida: 1 mg/kg oral 1 vez por día (si se desarrolla resistencia al melfalán) (Jenkins, 1985).
- d) Para la macroglobulinemia: prednisona a 0,5 mg/kg oral 1 vez por día. Usada con clorambucilo: 0,2 mg/kg oral 1 vez por día, durante 10 días; luego 0,1 mg/kg oral 1 vez por día, o con ciclofosfamida: 1 mg/kg oral 1 vez por día (si se desarrolla resistencia al clorambucilo) (Jenkins, 1985).

Para el tratamiento adyuvante de las alteraciones respiratorias:

- a) Bronquitis crónica: prednisona a 0,5-1 mg/kg oral 1 vez por día a día por medio (Bauer, 1988).
- b) Bronquitis alérgica: succinato sódico de prednisolona: 2-4 mg/kg IV o IM (no darlo por vía IV rápida). En los pacientes sintomáticos crónicos: prednisona a 0,5-1,5 mg/kg/día oral (Bauer, 1988).
- c) Para el tratamiento adyuvante del colapso traqueal: Comenzar con prednisolona a 0,25-0,5 mg/kg oral 2 veces por día, durante 7-10 días (Prueter, 1988b).
 - Prednisona a 0,5 mg/kg oral 1-2 veces por día. Suspender la administración si no hay mejoría en 1 semana. Los corticoteroides deben ser usados con cuidado en esta condición y rara vez hacen diferencia en el resultado del tratamiento a largo plazo (Fingland, 1989).
- d) Para la bronquitis o la neumonitis alérgica (eosinofílica); prednisona a 1-2 mg/kg/día divididos en 2-3 tomas diarias. Cada 7-10 días disminuir la dosis total de esteroides en un 25-50%, en la medida que los signos estén siendo controlados. Después de 3-4 semanas, intentar pasar a un esquema de dosificación día por medio o cada 3 días (Noone, 1986).

e) Para el tratamiento adyuvante de la hipersensibilidad pulmonar a los parásitos: para suprimir la inflamación previa a la eliminación de los parásitos: prednisolona a 1-2 mg/kg oral divididos en 2-3 tomas diarias (Noone, 1986).

Para el tratamiento adyuvante en las alteraciones hepáticas; **nota**: debido a que la prednisona requiere la conversión al compuesto activo prednisolona en el hígado, algunos clínicos creen que en los pacientes con enfermedad hepática sólo debe usarse prednisolona.

- a) Para la colangitis: prednisolona a 1-2 mg/kg oral 1 vez por día, durante al menos 1 mes. Luego, pasar a día por medio, durante otros 2-3 meses y considerar suspender la administración, controlando la posibilidad de recaída. (Cornelius y Bjorling, 1988).
- b) Para la hepatitis crónica linfocítica/plasmocítica o en la hepatitis autoinmune: 2,2 mg/kg oral 1 vez por día, durante varias semanas, y luego ir disminuyendo la dosis hasta 1,1 mg/kg día por medio. Si los perros no pueden tolerar la droga o no responden al tratamiento, agregar azatioprina (Twedt, 1999).
- c) Hepatopatía inducida por cobre: prednisolona a 0,5-1 mg/kg oral dividida en 2 tomas diarias (durante los estadios agudos); emplear con tratamiento quelante y restricción de cobre en la dieta (Cornelius y Bjorling, 1988).

Para el tratamiento adyuvante de los desórdenes gastrointestinales:

- a) Para la colitis eosinofilica: prednisolona a 1-2 mg/kg oral, durante 7-10 días. Disminuir gradualmente la dosis en las siguientes 3-4 semanas hasta llegar a la dosis mínima que pueda controlar los signos clínicos. Algunos casos requieren terapia adicional en días alternos durante otras 3-4 semanas (DeNovo, 1988).
- b) Para la enteritis eosinofílica: prednisolona a 1-3 mg/kg oral 1 vez por día; ir disminuyendo gradualmente la dosis hasta llegar a un esquema de días alternos para el mantenimiento. Puede usarse la formulación inyectable, si el perro presenta vómitos o si la malabsorción es grave. Puede ser necesario el tratamiento durante varias semanas a meses. No usar hasta que el sitio de biopsia intestinal haya cicatrizado (por lo general, 7-10 días) (Chiapella, 1988).

Prednisona: 0,5 mg/kg oral 1 vez por día, en un comienzo; reducir gradualmente la dosis hasta llegar a un esquema de días alternos (Hall y Twedt, 1989).

Prednisolona: 0,5-1 mg/kg 2 veces por día, durante 5-7 días; luego disminuir a 0,5 mg/kg/día, durante 5-7 días. Reducir la dosis hasta llegar a día por medio, según lo indique el cuadro clínico. A menudo es necesario mantener el tratamiento durante otras 3-4 semanas. Pueden ocurrir recaídas (DeNovo, 1986).

- c) Para la colitis eosinofilica, cuando los problemas de dieta y las infestaciones parasitarias han sido eliminadas o cuando otros tratamientos apropiados no han sido exitosos: prednisolona a 0,5-1 mg/kg 2 veces por día; disminuir gradualmente la dosis en un período de 3-4 semanas hasta alcanzar la dosis efectiva más baja (Chiapella, 1986).
- d) Para la enteritis plasmocítica/linfocítica: prednisolona a 2,2 mg/kg oral divididas en 2 tomas diarias, durante 5-10 días; luego, 1,1 mg/kg/día durante 5-10 días; posteriormente, disminuir la dosis a razón de un 50% cada 10-14 días, hasta alcanzar un esquema de días alternos o hasta que recurran los síntomas (Chiapella, 1988).

- e) Para el tratamiento adyuvante de la gastritis superificial crónica (cuando en la biopsia se observa una predominancia de la infiltración por células plasmáticas y linfocitos): prednisona en un comienzo a 0,5-1 mg/kg oral dividido en 2 tomas diarias, y luego ir reduciendo la dosis en un lapso de 3 meses hasta alcanzar la dosis efectiva más baja en un esquema de días alternos (Hall y Twedt, 1989).
- f) Colitis ulcerativa: puede hacer que algunos cuadros empeoren. Administrar sólo después de una prueba no exitosa con sulfasalacina. Usar con cuidado. Prednisolona a 1-2 mg/kg/día oral durante 5-7 días; luego 0,5 mg/ kg/día durante otros 5-7 días; después, 0,25-0,5 mg/kg, oral día por medio, durante 10-14 días. Continuar la administración de sulfasalacina durante el tratamiento con esteroides. Si no se observa una mejoría significativa en los primeros 7 días, se reduce la dosis de esteroides y se suspende su administración más rápidamente (DeNovo, 1988).
- g) Para la alergia o la intolerancia alimenticia: prednisona a 0,5 mg/kg oral 1 vez por día; disminuir la dosis a intervalos semanales si la respuesta clínica así lo indica. Suspender la administración cuando es segura la remisión clínica (Chiapella, 1988).
- h) Para el tratamiento adyuvante de la endotoxemia secundaria a dilatación-vólvulo gástrico: prednisolona (succinato sódido de): 11 mg/kg IV (Bellah, 1988); prednisolona (succinato sódico de): 10 mg/kg (Orton, 1986).
- i) Para la gastritis eosinofílica: prednisona a 0,5 mg/kg 1 vez por día, durante 1-2 semanas; disminuir la dosis gradualmente hasta 0,12 mg/kg oral día por medio (Twedt y Magne, 1986).
- j) Para el tratamiento adyuvante de la linfangiectasia intestinal: prednisolona a 2-3 mg/kg/día. Una vez lograda la remisión, puede disminuirse la dosis hasta alcanzar un nivel de mantenimiento. No todos los casos responden (Sherding, 1986).
 - k) Para el tratamiento adyuvante de enteropatía refractaria sensible al trigo del Setter irlandés: prednisolona a 0,5 mg/kg cada 12 horas, durante 1 mes. Luego, comenzar a reducir el esquema de dosificación (Batt, 1986).
- 1) Para los perros que responden en forma deficiente al tratamiento convencional (remplazo de enzimas, modificación de la dieta, suplementos vitamínicos y antibióticos) para la insuficiencia pancreática exocrina. Predniso(lo)na a 1-2 mg/kg cada 12 horas, durante 7-14 días. Puede reducirse la dosis en un lapso de 4-6 semanas en la medida que el paciente lo tolere (Williams, 1989).

Para la enfermedad adrenal:

a) Para el tratamiento adyuvante de la crisis hipoadrenal: succinato sódico de prednisolona a 4-20 mg/kg IV dado en 2-4 minutos, preferiblemente después de haber completado la prueba de respuesta con ACTH. Por lo general, la solución salina normal IV es tratamiento suficiente durante la primera hora, hasta haber completado la prueba con ACTH. El succinato sódico de prednisolona puede ser repetido en 2-6 horas o se puede agregar dexametasona a la infusión IV a razón de 0,05-0,2 mg/kg cada 12 horas. El succinato sódico de prednisolona posee algo de actividad mineralocorticoide, mientras que la dexametasona no la tiene (Feldman, 1989).

- b) Para la suplementación con glucocorticoides en la insuficiencia adrenal subaguda: predniso(lo)na a 0,2-0,4 mg/kg oral por día (Feldman, Schrader y Twedt, 1988).
- c) Para la suplementación con glucocorticoides si se produce azotemia u otros síntomas de deficiencia de glucocorticoides: predniso(lo)na: 0,1-0,3 mg/kg oral por día (Schrader,
- d) Para una "cobertura" con glucocorticoides antes y después de la extracción del tumor adrenal: succinato sódico de prednisolona a 1-2 mg/kg IV, 1 hora antes de la cirugía o en el momento de la inducción anestésica. También puede agregarse a los líquidos y administrarse por vía IV durante la cirugía. Repetir la dosis al final del procedimiento; puede darse IV o IM. La suplementación con glucocorticoides debe ser mantenida usando un producto oral (en un comienzo a 0,5 mg/kg 2 veces por día, acetato de cortisona a 2,5 mg/kg 2 veces por día, o dexametasona a 0,1 mg/kg 1 vez por día). Ir disminuyendo lentamente la dosis hasta alcanzar los niveles de mantenimiento (usando predniso-(lo)na a 0,2 mg/kg 1 vez por día, o acetato de cortisona a 0,5 mg/kg 2 veces por día) en un lapso de 7-10 días. Si se producen complicaciones durante el período de disminución de la dosis, reiniciar a una dosis equivalente a 5 veces la de mantenimiento. En la mayoría de los perros se puede detener la administración de esteroides en unos 2 meses (basándose en la prueba de estimulación con ACTH) (Peterson,
- e) Para la "cobertura" con glucocorticoides en animales que tienen insuficiencia adrenocortical secundaria iatrogénica y/o supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal. Para los animales que exhiben signos leves a moderados de deficiencia de glucocorticoides: predniso(lo)na a 0,2 mg/kg oral día por medio. Para los animales con supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal que sufren factores estresantes: succinato sódico de prednisolona a 1-2 mg/kg inmediatamente antes y después del evento estresante (por ej., cirugía mayor). Continuar con dosis más bajas hasta, como mínimo, el 3er día posquirúrgico. Debe haber acceso a una forma hidrosoluble de glucocorticoides por si el animal "colapsa" (Kemppainen, 1986).
- f) Para los síntomas de deficiencia de glucocorticoides (anorexia, diarrea, indiferencia) o en pacientes bien controlados que están recibiendo mitotano (Lysodren®) para el hiperadrenocorticismo y que son sometidos a estrés: prednisona a 2,2 mg/kg oral, durante 2 días; luego, 1 mg/kg durante 2 días, y despúes 0,5 mg/kg durante 3 días, seguido por 0,5 mg/kg día por medio, durante 1 semana; luego, detener la suplementación. Volver al tratamiento o reajustar la dosis, si se observa una reaparición de los síntomas (Feldman,

Para el manejo médico adyuvante o alternativo del hiperinsulinismo:

- a) En un comienzo, prednisona a 0,5 mg/kg oral dividido en 2 tomas diarias; aumentar la dosis según sea requerido a los efectos de mantener la glucemia (Kay, Kruth y Twedt, 1988).
- b) Predniso(lo)na: 1 mg/kg dividido en 2 tomas diarias; luego disminuir hasta la dosis mínima efectiva (Lothrop, 1989).

Para el tratamiento adyuvante en intoxicaciones:

a) Para la intoxicación con colecalciferol: prednisona a 1-2 mg/kg oral 2-3 veces por día (Grauer y Hjelle, 1988a).

b) Para el tratamiento adyuvante de la endotoxicosis secundaria a la ingestión de basura o carroña: succinato sódico de prednisolona a 5-7 mg/kg IV cada 4 horas (Coppock y Mostrom, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de los desórdenes reproductivos:

a) En las perras predispuestas a la recaída después de un tratamiento inicial por eclampsia (tetania puerperal): prednisona a 0,25 mg/kg oral 1 vez por día, durante la lactación, y luego ir retirando el producto lentamente (Barton y Wolf, 1988).
 Prednisolona a 0,5 mg/kg 2 veces por día (Russo y Les, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de la dirofilariasis cardíaca (considerado por algunos veterinarios como contraindicado durante el tratamiento rutinario posadulticida, ya que puede promover la trombosis pulmonar):

- a) Prednisolona a 1-2 mg/kg oral divididos en 2 tomas diarias.
 Reducir la dosis en los siguientes 7-14 días (Knight, 1988).
- b) Los perros con tos grave, hemoptisis o compromiso extenso del parénquima: previo al tratamiento adulticida, dar prednisolona a 1-2 mg/kg oral divididos en 2 tomas diarias y disminuir progresivamente la dosis en un período de 10-14 días (Noone, 1986).
- c) Para la neumonía asociada con la dirofilariasis cardíaca oculta: prednisona a 1-2 mg/kg/día, durante 3-5 días. Después de suspender la administración de esteroides, realizar el tratamiento adulticida de inmediato (Calvert y Rawlings, 1986).

Para alteraciones del SNC:

- a) Para la meningoencefalitis granulomatosa: prednisona: 1-2 mg/kg oral por día, durante toda la vida del paciente (Fenner, 1988); prednisona a 2-3 mg/kg oral divididos en 2 tomas diarias, durante 2 semanas; luego reducir la dosis lentamente durante el transcurso de varias semanas; se recomienda un tratamiento a largo plazo (Schunk, 1988a).
- b) Para la reticulosis: prednisona: 1-2 mg/kg/día oral hasta que los síntomas comiencen a ceder y luego iniciar la disminución de la dosis. Continuar con la dosis baja en un esquema de dosificación diaria o en días alternos por tiempo indefinido (Fenner, 1988).
 - Prednisona a 2-3 mg/kg oral divididos en 2 tomas diarias, durante 2 semanas; luego, disminuir la dosis lentamente durante el transcurso de varias semanas; se recomienda un tratamiento durante largo plazo (Schunk, 1988a).
 - Predniso(lo)na: 2 mg/kg oral durante 1 semana; luego 1 mg/kg/día durante 1 semana; después, 0,5 mg/kg/día, durante 1 semana; a continuación, 0,5 mg/kg día por medio, durante 1 semana; luego, 0,25 mg/kg día por medio, durante 1 semana; y finalmente, 0,25 mg/kg cada 3 días (Riis, 1986).
- c) Para el tratamiento adyuvante del hidrocéfalo: para el manejo a largo plazo, se puede intentar con prednisona a 0,5 mg/kg oral día por medio (Fenner, 1988).
 - Prednisona a 0,25-0,5 mg/kg oral 2 veces por día; continuar si se observa alguna mejoría en el lapso de 1 semana y disminuir la dosis a intervalos de 1 semana hasta llegar a 0,1 mg/kg oral día por medio. Mantener la dosis durante un mínimo de 1 mes (Shores, 1989).
- d) Para el tratamiento médico adyuvante de la discopatía intervertebral;

Discopatía intervertebral cervical: prednisolona a 0,5 mg/kg oral 2 veces por día, durante 3 días; luego, 0,5 mg/kg 1 vez por día, durante 3-5 días.

Discopatía intervertebral toracolumbar: prednisolona a 0,5-1 mg/kg SC u oral, 2 veces por día, durante 2-3 días; luego ir disminuyendo la dosis en los siguientes 3-5 días (Schunk, 1988a).

e) Para el tratamiento adyuvante de la espondilopatía:

Cervical: para perros con un curso progresivo lento y que mantienen capacidad ambulatoria, usar al comienzo prednisona a 1-2 mg/kg oral divididos en 2 tomas diarias. Reducir gradualmente la dosis cada 2 semanas hasta alcanzar 0,5 mg/kg oral día por medio.

Lumbosacra: dar en un comienzo prednisona a 1 mg/kg oral dividido en 2 tomas diarias. Reducir gradualmente la dosis hasta 0,5 mg/kg oral día por medio (Schunk, 1988a).

- f) Para el tratamiento adyuvante del síndrome del perro blanco temblador: prednisona a 0,25 mg/kg oral, 2 veces por día, durante 10 días; luego, 1 vez por día, durante 10 días, y por último, día por medio, durante 10 días. (Fenner, 1988).
- g) Para el tratamiento adyuvante del síndrome de tremor generalizado: predniso(lo)na a 3 mg/kg cada mañana durante 5 días; luego pasar a mañana por medio durante 5 días para, posteriormente, comenzar con la fase de retiro de la droga. Puede requerirse la administración de dosis bajas en días alternos, durante tiempo prolongado. (Farrow, 1986).
- h) Para la meningitis supurativa no bacteriana: después de confirmar que los cultivos son negativos, dar prednisona a 2 mg/kg, durante 10 días, y luego ir disminuyendo la dosis lentamente, durante el transcurso de 1 mes (Fenner, 1986b).
- i) Para el tratamiento adyuvante de los perros con diagnóstico de síndrome del tambaleo y signos leves a moderados de paresia, tetraparesia o ataxia: prednisolona a 1-2 mg/kg 2 veces por día, en un comienzo, para luego ir disminuyendo gradualmente en un período de 5 días hasta alcanzar 0,5-1 mg/kg en días alternos (Trotter, 1986).

Para los desórdenes hematológicos:

- a) Para la anemia hemolítica autoinmune: prednisolona: 1-4 mg/kg oral por día divididos en 2 tomas diarias. Agregar agentes inmunosupresoras (por ej., ciclofosfamida, azatioprina) si el volumen celular aglomerado no se estabiliza dentro de 48-72 horas. Puede llevar varios meses hasta poder suspender la administración de la droga (Maggio-Price, 1988).
- b) Para el tratamiento adyuvante de la aplasia eritrocitaria pura: prednisolona a 2 mg/kg divididos en 2 tomas diarias. Si no hay un aumento del recuento reticulocitario en 2 semanas, aumentar a 4 mg/kg, 2 veces por día. Si el recuento reticulocitario permanece bajo después de 4-6 semanas, se deberá agregar ciclofosfamida (30-50 mg/m² en 4 días consecutivos cada semana). Continuar con la prednisolona. Suspender la administración de ciclofosfamida si ocurre neutropenia o trombocitopenia. Si el recuento reticulocitario aumenta, la ciclofosfamida puede ser suspendida y la dosis de la prednisolona debe reducirse lentamente hasta alcanzar un esquema de dosificación en días alternos. (Weiss, 1986).
- c) Para la trombicitopenia inmunomediada: prednisolona a 1-3 mg/kg oral divididos en 2-3 tomas diarias. No dar inyecciones IM. Si el recuento plaquetario aumenta, la dosis de la

prednisolona puede ser disminuida en un 50% cada 1-2 semanas. La reducción de la dosis debe ser llevada a cabo lentamente durante el transcurso de varios meses (Johnessee y Hurvitz, 1983).

Para los desórdenes dermatológicos u otras alteraciones inmunomediadas:

- a) Para el tratamiento de la urticaria y el angioedema: prednisona a 2 mg/kg oral o IM 2 veces por día (Giger y Werner,
- b) Para la atopia canina: en un comienzo, predniso(lo)na a 0,5 mg/kg oral 2 veces por día, durante 5-10 días, y luego ir disminuyendo la dosis hasta alcanzar la mínima dosis efectiva en un esquema de días alternos (Giger y Werner, 1988).
- c) Para el tratamiento de la dermatitis alérgica por pulgas: prednisolona a 1 mg/kg oral 1 vez por día, durante 1 semana, y luego disminuir hasta la mínima dosis efectiva en días alternos (Giger y Werner, 1988).
- d) Como inmunosupresor para enfermedades cutáneas autoinmunes: predniso(lo)na a 2,2 mg/kg 2 veces por día hasta remisión; luego, ir disminuyendo la dosis hasta alcanzar la dosis mínima efectiva en días alternos (Giger y Werner, 1988).
- e) Para la hipersensibilidad tipo II (citotóxica): predniso(lo)na a 2 mg/kg 2 veces por día. Una vez alcanzada la remisión, la dosis puede ser reducida a un nivel de mantenimiento. Se puede requerir el uso de otros inmunosupresores (Wilcke,
- f) Para el tratamiento adyuvante de urticaria, shock y/o para respiratorio secundarios a la hipersensibilidad a un medio de contraste: succinato sódico de prednisolona: 10 mg/kg IV (Walter, Feeney y Johnston, 1986).
- g) Para el tratamiento adyuvante de las piodermias de superficie: predniso(lo)na, 1 mg/kg/día, duante 5-7 días (Ihrke,
- h) Para la úlcera eosinofílica: prednisolona: 2-4,4 mg/kg oral 1 vez por día; para los casos crónicos usar prednisolona a 0,5-1 mg/kg oral día por medio (DeNovo, 1988).

Otras indicaciones:

- a) Para la cardiomiopatía del Boxer: en los pacientes que no responden a los agentes antiarrítmicos: prednisolona a 1 mg/kg, 2 veces por día, durante 10 días (Ware y Bonagura, 1986).
- b) Como un estimulante del apetito: prednisolona a 0,25-0,5 mg/kg oral por día, día por medio o de manera intermitente, según sea necesario (Macy y Ralston, 1989).
- c) Para el tratamiento adyuvante de la uveitis posterior: prednisolona, 2,2 mg/kg 1 vez por día; reducir gradualmente la dosis en la medida que la inflamación es controlada. (Swanson, 1989).
- d) Para la laringitis piogranulomatosa proliferativa crónica: prednisolona a 1 mg/kg 2 veces por día oral; disminuir la dosis en ciclos semanales (Prueter, 1988a).
- e) Para el tratamiento adyuvante o alternativo de la hipercalcemia: prednisolona a 1-1,5 mg/kg oral cada 12 horas. Tiene un inicio de acción demorado y una duración de la respuesta de 4-8 días (Kruger, Osborne y Polzin, 1986).
- f) Como antiinflamatorio en el tratamiento adyuvante de la otitis interna: prednisona a 0,25 mg/kg/día, durante los primeros 5-7 días de tratamiento (Neer, 1988).

g) Para el tratamiento adyuvante de la miastenia gravis: prednisona a 0,5 mg/kg/día oral. Realizar incrementos de 0,5 mg/kg/día cada 2-4 días hasta alcanzar una dosis total de 2 mg/kg/día. Una vez lograda la remisión, pasar gradualmente a un esquema de días alternos. Si el paciente empeora durante el período en el que se está aumentando la dosis de pednisona, reducir ésta y aumentar los intervalos entre cada administración. Puede llevar varias semanas para ver una respuesta positiva. Una vez controlados los signos, reducir la dosis cada 4 semanas hasta determinar la dosis de mantenimiento. Las drogas citotóxicas pueden estar indicadas si los síntomas no son controlados o si la dosis no puede ser reducida (LeCouteur, 1988).

FELINOS:

Nota: en esta especie, usar prednisolona en lugar de prednisona, siempre que sea posible. Los gatos no pueden absorber o convertir la prednisona tan bien como lo hacen los perros.

Como inmunosupresor:

a) Predniso(lo)na: comenzar con 2-4 mg/kg/día en dosis dividida. Disminuir a un esquema en dosis baja día por medio, tan rápido como el paciente lo permita (Gorman y Werner,

Para el tratamiento adyuvante de los desórdenes respiratorios:

- a) Bronquitis alérgica: succinato sódico de prednisolona: 1-3 mg/kg IV o IM (no darlo en infusión IV rápida) (Bauer, 1988).
- b) Para el tratamiento adyuvante del asma felino: predniso-(lo)na: 1-2 mg/kg/día (Papich, 1986).
- c) Como adyuvante en el tratamiento de emergencia: succinato sódico de prednisolona: 50-100 mg IV. Para casos no urgentes: prednisona a 5 mg oral 3 veces por día, en un comienzo, para luego disminuir rápidamente a un esquema de días alternos (o suspender la administración) (Noone, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de los desórdenes del tracto gastrointestinal:

- a) Para la enteritis plasmocítica/linfocítica: prednisolona a 2,2 mg/kg oral divididos en 2 tomas diarias, durante 5-10 días; luego, 1,1 mg/kg/día, durante 5-10 días y posteriormente reducir la dosis del esteroide en un 50% cada 10-14 días, hasta alcanzar un esquema de días alternos o hasta que reaparezcan los síntomas (Chiapella, 1988).
- b) Para la enfermedad intestinal inflamatoria: prednisona a 1-2 mg/kg/día divididos en 2 tomas diarias. Por lo general, los casos leves a moderados responderán a las dosis bajas. Si el cuadro es grave, usar la dosis más alta y tratar durante 2-4 semanas o hasta que los síntomas se resuelvan. En los casos graves que se caracterizan por anorexia, pérdida de peso y diarrea crónica, usar una dosis inicial de 4 mg/kg/día, durante 2 semanas. Si la respuesta es buena, disminuir la dosis en un 50% después de 2 semanas y volver a reducir en un 50% en 4 semanas. Eventualmente, se puede alcanzar un esquema de dosificación en días alternos y se lo debe mantener durante 3 meses. En algunos gatos se puede suspender la administración de la droga en 3 meses, o se puede requerir un manejo a largo plazo, en un esquema de días alternos o cada 3 días (Tams, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de la gingivitis-faringitis de células plasmáticas felina:

a) Prednisolona: 1-2 mg/kg oral 1 vez por día (DeNovo, Potter y Woolfson, 1988).

Para el tratamiento adyuvante de la dirofilariasis cardíaca felina:

 a) Para la crisis por embolización: prednisolona a 4,4 mg/kg 3 veces por día, con una cuidadosa fluidoterapia IV (Dillon, 1986).

Para las dermatopatías:

- a) Para el tratamiento adyuvante de la alergia por pulgas: predniso(lo)na 1-2 mg/kg oral cada 12 horas, durante 5 días; luego, disminuir gradualmente la dosis hasta llegar a un esquema de días alternos (por lo general, 1-2 mg/kg día por medio, al atardecer) (Kwochka, 1986).
- b) Para la dermatosis miliar idiopática felina: predniso(lo)na a 1-2 mg/kg oral cada 12 horas, durante 5-7 días; luego, reducir gradualmente hasta un esquema en días alternos a 1-2 mg/kg. Rara vez es efectiva para el uso a largo plazo (Kwochka, 1986).
- c) Para los granulomas lineales: prednisolona a 0,5 mg/kg 2 veces por día, en un comienzo, y luego disminuir la dosis (Thoday, 1986).
- d) Para úlcera eosinofílica: prednisolona a 2-4,4 mg/kg oral 1 vez por día; para el uso a largo plazo, emplear prednisolona a 0,5-1 mg/kg oral día por medio (DeNovo, Potter y Woolfson, 1988).

Como tratamiento adyuvante para las neoplasias felinas (linfosarcoma, leucemia linfoide aguda y mastocitomas):

 a) 20-50 mg/m² cada 24-48 horas oral, SC o IV (Couto, 1989).
 Véanse también los protocolos expuestos en la sección de Perros.

■ BOVINOS:

Para el tratamiento adyuvante del edema cerebral secundario a polioencefalomalacia:

a) Prednisolona: 1-4 mg/kg IV (Dill, 1986).

Para el tratamiento adyuvante de la laminitis aséptica:

 a) Prednisolona (en su sal de succinato sódico) a 100-200 mg IM o IV; continuar el tratamiento durante 2-3 días (Berg, 1986).

Para la actividad glucocorticoide:

 a) Prednisolona (succinato sódico de): 0,2-1 mg/kg IV o IM (Howard, 1986).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Conejos: rara vez indicado. Usar con cuidado; se recomienda la administración concomitante de gastroprotectores. Para el trauma espinal: 0,25-0,5 mg/kg oral cada 12 horas durante 3 días; luego, 1 vez por día, durante 3 días, y por último, día por medio completando 3 dosis.

Como antiinflamatorio: 0,5-2 mg/kg oral (Ivey y Morrisey, 2000).

b) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: 0,5-2,2 mg/kg IM o SC (Adamcak y Otten, 2000).

HURONES:

Como antiinflamatorio o para insulinomas (en el período posquirúrgico o para los casos no quirúrgicos):

 a) 0,5-2 mg/kg oral o IM (la frecuencia no está especificada) (Williams, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UGCFS)

Nota: la prednisona parece que no se absorbe bien cuando es administrada por vía oral; usar prednisolona u otro esteroide por vía oral.

Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica:

a) Prednisolona: en un comienzo dar 600-800 mg IM u oral en caballos de 450 kg. Puede ser posible disminuir la dosis hasta un esquema de días alternos. Dosis tan bajas como 200 mg día por medio pueden ser efectivas (Beech, 1987a).

Para efectos glucocorticoides:

a) Succinato sódico de prednisolona: 0,25-1 mg/kg IV; predniso(lo)na en tabletas: 0,25-1 mg/kg oral; acetato de prednisolona: 0,25-1 mg/kg IM o 10-25 mg subconjuntival (Robinson, 1987).

III LLAMAS:

Para las dermatosis pruriginosas con respuesta a los esteroides, de origen alérgico:

 a) Prednisona: comenzar con 0,5-1 mg/kg oral y reducir gradualmente hasta lograr la dosis más baja efectiva en un esquema de días alternos (Rosychuk, 1989).

PORCINOS:

Para la actividad glucocorticoide:

 a) Succinato sódico de prednisolona: 0,2-1 mg/kg IV o IM (Howard, 1986).

M AVES:

Como antiinflamatorio:

a) Prednisolona: 0,2 mg/30 g de peso, o disolver 1 tableta de 5 mg en 2,5 ml de agua y administrar 2 gotas por vía oral; darla 2 veces por día. Disminuir la dosis cuando se usa por largo plazo (Clubb, 1986).

Para el tratamiento del shock:

a) Succinato sódico de prednisolona (10 mg/ml): 0,1-0,2 ml/100 g de peso. Repetir cada 15 minutos hasta efecto. En las grandes aves, las dosis pueden ser disminuidas en un 50% (Clubb, 1986).

REPTILES:

Para el shock, en la mayoría de las especies, usando succinato sódico de prednisolona:

a) 5-10 mg/kg IV, según sea necesario (Gauvin, 1993).

Controles

Los controles a realizar durante un tratamiento con glucocorticoides dependen de la razón de su uso, la dosis, el agente usado (grado de actividad mineralocorticoide), esquema de dosificación (diaria vs día por medio), duración del tratamiento y edad y estado general del animal. El siguiente listado puede no ser apropiado o completo para todos los casos; realizar la evaluación clínica cuando se observan efectos adversos:

- Peso, apetito y signos de edema.
- Concentración sérica y/o urinaria de electrólitos.
- Proteínas plasmáticas totales, albúmina.
- Glucemia.
- Crecimiento y desarrollo en los animales jóvenes.
- Prueba de estimulación con ACTH, si es necesario.

Información al cliente

- Los clientes deben seguir cuidadosamente las instrucciones de dosificación y no deben suspender abruptamente el tratamiento, sin antes consultar con el veterinario.
- Los clientes deben conocer los efectos adversos que pueden ser vistos con el uso de estas drogas y deben ser instruidos para contactar con el veterinario si estos signos se vuelven graves o progresivos.

Química/Sinónimos

La prednisolona y la prednisona son glucocrticoides sintéticos. Las formas acetato se presentan como polvos cristalinos blancos (o casi) e inodoros. La prednisolona es muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol. El éster acetato es casi insoluble en agua y poco soluble en alcohol. El éster succinato sódico es muy hidrosoluble.

La prednisona se presenta como un polvo cristalino inodoro y blanco (o casi). Es muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol.

La prednisolona es también conocida como deltahidrocortisona o metacortandralona.

La prednisona también se conoce como delta(1)-cortisona, 1,2-dehidrocortisona, deltacortisona, deltahidrocortisona, metacortandracina, NSC-10023, prednisonum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La prednisolona y la prednisona en tabletas deben ser almacenadas en envases bien cerrados. Todos los productos con prednisona y prednisolona deben mantenerse a temperaturas inferiores a 40 °C y, preferiblemente entre 15 y 30 °C; evitar el congelamiento de los productos líquidos. No emplear autoclave. Las preparaciones líquidas de prednisona para uso oral deben conservarse en envases herméticos. La prednisolona en jarabe no debe ser guardada en la heladera.

El succinato sódico de prednisolona debe ser guardado a temperatura ambiente y protegido de la acción de la luz (almacenar dentro de cajas de cartón). Una vez reconstituido, se recomienda usar el producto de inmediato y desechar cualquier remanente.

Hay pocos datos disponibles respecto a la compatibilidad del succinato sódico de prednisolona inyectable (Solu-Delta Cortef® - Upjohn) con otros productos. Un compuesto relacionado, el fosfato sódico de prednisolona, es físicamente compatible con las siguientes drogas/soluciones: ácido ascórbico inyectable, cefalotina sódica, citarabina, lactobionato de eritromicina, fluorouracilo, heparina sódica, meticilina sódica, penicilina G potásica/sódica, clorhidrato de tetraciclina y complejo vitamínico B con vitamina C. Es físicamente incompatible con: gluconato/gluceptato de calcio, dimenhidrinato, bitartrato de metaraminol, metotrexato sódico, edisilato de proclorperacina, sulfato de polimixina B, clorhidrato de promacina y prometacina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

En las vacas lecheras, se ha establecido para estos fármacos una tolerancia "cero" de residuos en leche. Todos estos agentes requieren una prescripción (Rx). Los productos conocidos aprobados en veterinaria para uso sistémico están indicados a continuación:

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

Prednisolona (tabletas): 5 mg y 20 mg; *Prednis-Tab*® (Vedco; Phoenix Pharmaceutical, Vet-A-Mix); genérico; (Rx). Aprobado para su uso en caninos.

Prednisolona, tetraciclina y novobiocina (tabletas): tabletas con 60 mg de tetraciclina, 60 mg de novobiocina y 1,5 mg de prednisolona; *Delta Albaplex*®; y tabletas con 180 mg de tetraciclina, 180 mg

de novobiocina y 4,5 mg de prednisolona; *Delta Albaplex*® 3X (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

Prednisolona y trimepracina (tabletas): cada tableta contiene 5 mg de trimepracina y 2 mg de prednisolona, *Temaril-P*® (Pfizer Animal Health); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Prednisolona (tabletas):5 mg; genérico; (Rx).

Prednisolona, fosfato sódico de (tabletas de desintegración oral): 10 mg, 15 mg y 30 mg (como base); *OraPred ODT*® (Alliant Pharmaceuticals); (Rx).

Prednisolona (jarabe/líquido o solución oral): 1 mg/ml, 3 mg/ml, en envases de 120 ml, 237 ml, 240 ml y 480 ml; *Prelone*® (Aero); *Pediapred*® (UCB Pharma); *Orapred*® (BioMarin); genérico; (Rx).

Prednisolona (tabletas): 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg y 50 mg; Meticorten® (Schering); Orasone® (Solvay); Panasol-S® (Seatrace); Deltasone® (Upjohn); Prednicen-M® (Central); Sterapred® y Sterapred DS® (Merz); genérico; (Rx).

Prednisona (jarabe/solución oral): 1 mg/ml en envases de 120 ml, 240 ml y 500 ml y UD con 5 ml; 5 mg/ml en envases de 30 ml; Prednisone y Prednisone Intensol® Concentrate (Roxane); Liquid Pred® (Muro); (Rx).

También hay disponibles soluciones y suspensiones para uso oftálmico.

PRIMAQUINA, FOSFATO DE

ANTIPROTOZOÁRICO

Consideraciones al recetar

- Antiprotozoárico considerado la droga de elección para el tratamiento contra Babesia felis en los gatos; no parece "curar" la infección; pueden ser necesarios repetidos cursos terapéuticos.
- También puede ser útil para el tratamiento contra Hepatozoon canis en perros o Plasmodium spp en aves.
- ► El efecto adverso más común en gatos es la presentación de náuseas; la administración junto con alimento puede aliviar el problema.
- Indice terapéutico (margen de seguridad) muy estrecho; la dosis debe ser cuidadosamente determinada.
- Es obligatorio mantener un control mediante hemograma completo.

Usos/Indicaciones

La primaquina se considera la droga de elección para el tratamiento contra *Babesia felis* en los gatos. No parece "curar" la infección; pueden ser necesarios repetidos cursos terapéuticos. Puede ser útil para el tratamiento contra *Hepatozoon canis* en perros y *Plasmodium* spp en las aves. En las personas, la primaquina es usada para el tratamiento y la profilaxis de la malaria y como agente terapéutico para la neumonía por *Pneumocystis*.

Farmacología/Acciones

El mecanismo de acción antiprotozoárico de la primaquina no es bien comprendido, pero puede estar relacioando con su fijación al ADN del protozoario que resulta alterado.

Farmacocinética

No se encontró información sobre la farmacocinética en los pequeños animales. En las personas, la primaquina es rápidamente absorbida, con una biodisponibilidad sistémica del 90%. Muestra una extensa distribución y una rápida metabolización en el hígado a carboxiprimaquina. No se sabe si este metabolito tiene actividad antiprotozoárica. La vida media de eliminación es de unas 6 horas para la primaquina y de 24 horas para la carboxiprimaquina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La primaquina está contraindicada en los pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga. También en las personas que están recibiendo otros medicamentos mielosupresores o que son susceptibles a la granulocitopenia (por ej., lupus, artritis reumatoidea). El Centro de Control de Enfermedades contraindica el uso de esta droga en individuos con deficiencia del glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y durante la gestación o la lactancia (a menos que el infante lactante no sea deficiente en esta enzima).

Efectos adversos

La presentación de vómitos es el efecto adverso más común en los gatos en asociación con la primaquina; la administración con alimento ayuda a aliviar este problema. Otros efectos de interés incluyen: mielosupresión, metahemoglobinemia y hemólisis. El margen de seguridad es particularmente estrecho con el uso de esta droga en los gatos (véase Sobredosificación).

Seguridad en reproducción y lactancia

El Centro para el Control de Enfermedades recomienda emplear cloroquina o mefloquina en las personas durante la gestación, y diferir el uso de primaquina hasta después del parto, principalmente debido a que esta última puede causar anemia hemolítica en los fetos con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. También está contraindicada durante la lactancia, a menos que el niño lactante no sea deficiente en esta enzima. Si bien la importania en los pacientes veterinarios no está clara, se debe evitar el uso de primaquina durante la preñez y la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los gatos, se ha informado que dosis superiores a 1 mg/kg pueden ser letales. La sobredosis puede ser manejada, en un comienzo, en forma agresiva utilizando los protocolos estándares para la eliminación de la droga del intestino y para evitar su absorción. Debido a la posible importancia de la sobredosis, se recomienda contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener pautas al respecto.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo primaquina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- QUINACRINA. Una droga puede potenciar la toxicidad de la otra; no se recomienda usar primaquina dentro de un período de 3 meses de haber usado quinacrina.
- OTRAS DROGAS MIELOSUPRESORAS (por ej., anfotericina B, azatioprina, cloranfenicol, muchas drogas antineoplásicas) o DROGAS HEMOLÍTICAS (por ej., ácido acetohidroxámico, sulfonilureas, quinidina, sulfonamidas). El uso de primaquina puede causar aumento del riesgo de toxicidad.

Consideraciones de laboratorio

No hay interacciones específicas a considerar.

Posologías

FELINOS:

Nota: las dosis de primaquina para las personas suelen ser descritas en términos de primaquina como droga base, pero en los gatos puede no estar directamente especificado si es como base o como fosfato. Debido a que la primaquina tiene un índice terapéutico muy estrecho en los gatos, esto es un problema, ya que una tableta de 26,3 mg de fosfato de primaquina contiene sólo 15 mg de primaquina base. Además, las tabletas comercializadas suelen ser demasiado concentradas como para poder dosificar en forma apropiada y segura a los felinos domésticos. Para una dosis precisa se debe emplear un compuesto especialmente preparado a tal efecto en farmacias magistrales. En ese caso, aclare si se refiere a la cantidad de primaquina como droga base o como fosfato.

- a) Para *Babesia felis*: 0,5 mg (como base)/kg oral 1 vez por día, durante 1-3 días (Greene, Hartmann y col., 2006).
- b) Para *Babesia felis*: 1 mg (dosis total/gato) de fosfato de primaquina oral cada 36 horas, por 4 tomas; luego, 1 mg (dosis total) cada 7 días, por 4 tomas. La droga no elimina la infección (Lobetti, 2005).
- c) Para Babesia felis: fosfato de primaquina a 1 mg/kg IM 1 vez (Birkenheuer, 2005). Nota: la formulación para uso IM debe ser elaborada en forma magistral.

Controles

- Hemograma completo, 1 vez por semana mientras dure el tratamiento.
- Mejoría de los signos clínicos (aumento del apetito y el peso corporal, mejoría de la anemia).

Información al cliente

- Esta droga tiene un muy bajo margen de seguridad cuando se la usa en gatos; es muy importante seguir estrictamente las instrucciones de dosificación; si se olvidó de administrar una dosis, no duplique la siguiente.
- Dar la dosis con alimento, para reducir la posibilidad de problemas gastrointestinales (vómitos).

Química/Sinónimos

El fosfato de primaquina es un compuesto derivado de la 8-amino-quinolina que se presenta como un polvo cristalino rojo-anaranjado, inodoro y con sabor amargo. Es soluble en agua (1g en 15 ml) y casi insoluble en alcohol. Un mg de fosfato de primaquina contiene 0,57 mg de primaquina base.

La primaquina puede también ser conocida como primachina, pramichinum, primaquina o SN 13272.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de fosfato de primaquina deben ser almacenadas en envases herméticos y resistentes a la acción de la luz a una temperatura inferior a 40 °C (preferiblemente, 15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Primaquina, fosfato de (tabletas): 26,3 mg (equivalentes a 15 mg droga base); genérico; (Rx).

PRIMIDONA

Mysoline®, Neurosyn®

ANTICONVULSIVANTE

Consideraciones al recetar

- Precursor del fenobarbital que puede ser útil para el tratamiento de las convulsiones en los perros; en general, se recomienda usar fenobarbital en su lugar.
- Contraindicaciones: grave enfermedad hepática o pacientes con hipersensibilidad previa demostrada. Las dosis elevadas están contraindicadas en casos de nefritis o grave disfunción respiratoria.
- ▶ Extrema precaución: gatos.
- Cuidado: animales hipovolémicos, anémicos, que tienen función hipoadrenal marginal, cardiopatías o enfermedad respiratoria.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: ansiedad y agitación cuando se inicia el tratamiento, aumento de las enzimas hepáticas, lipidosis hepática, hipertrofia/necrosis hepatocelular, hematopoyesis extramedular, depresión, polidipsia, poliuria y polifagia, anorexia, taquicardia, dermatitis, hiperventilación episódica, formación de urolitos; rara vez se puede ver anemia megaloblástica.
- Es posible que sea más hepatotóxico que el fenobarbital en los perros.
- La mayor parte de la actividad anticonvulsivante proviene del metabolito "fenobarbital" de la primidona.
- ▶ Interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

La primidona está indicada para el control de las convulsiones (epilepsia idiopática, convulsiones epileptiformes) en el perro. Debido a su rápida conversión a fenobarbital en esta especie (véase Farmacocinética) y a que tiene una mayor incidencia de hepatotoxicidad y efectos sobre la conducta, la mayoría de los neurólogos no recomiendan su uso. Sin embargo, algunos veterinarios creen que ciertos animales que no responden al fenobarbital pueden beneficiarse con el tratamiento con primidona, quizás como resultado de que la feniletilmalonamida ha demostrado (PEMA) potenciar la actividad anticonvulsivante del fenobarbital en los animales. Cuando se compara con el fenobarbital, el aumento de la incidencia de hepatotoxicidad asociado con la primidona se considera la principal limitación para el tratamiento a largo plazo con este agente. La primidona resulta más tóxica en conejos y gatos que en las personas y los perros.

Farmacología/Acciones

La primidona y sus metabolitos activos, la feniletilmalonamida (PEMA) y el fenobarbital tienen acciones anticonvulsivantes similares. Si bien el mecanismo exacto para esta actividad es desconocido, estos agentes elevan el umbral convulsivante o alteran el patrón de convulsiones.

Farmacocinética

La primidona se absorbe lentamente luego de la administración oral en el perro, y alcanza el nivel máximo 2-4 horas después de la

dosis. La biodisponibilidad de la primidona en las personas es del 60-80%.

La primidona es rápidamente convertida a PEMA y fenobarbital en el perro. La vida media sérica de la primidona, la PEMA y el fenobarbital fueron 1,85 horas, 7,1 horas y 41 horas, respectivamente (Yeary, 1980). En el perro, una dosis de 250 mg de primidona equivale, aproximadamente, a 60 mg de fenobarbital (Platt, 2005).

La primidona, al igual que el fenobarbital (¿posiblemente debido al fenobarbital?) puede inducir las enzimas microsomales hepáticas, las que pueden incrementar el metabolismo de ella y otras drogas.

Para más información sobre la farmaciconética del fenobarbital, véase la monografía respectiva.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Muchos veterinarios y fabricantes de productos veterinarios con primidona creen que esta droga está contraindicada en los gatos; otros se oponen a esto, pero se recomienda su empleo en felinos sólo con extrema precaución. Usar con cuidado en pacientes hipovolémicos, anémicos, con función hipoadrenal marginal, con cardiopatías o enfermedades respiratorias. Las grandes dosis están contraindicadas en pacientes con nefritis o grave disfunción respiratoria. La primidona está contraindicada en pacientes con grave enfermedad hepática o que han tenido reacciones de hipersensibilidad.

Se ha sugerido que en los perros la primidona se convierte en fenobarbital con lentitud (¼ de la dosis cada mes) (Platt, 2005).

Efectos adversos

Los efectos adversos en los perros son similares para la primidona y el fenobarbital. Los perros pueden exhibir un aumento de los signos clínicos de ansiedad y agitación cuando se inicia el tratamiento. Estos efectos pueden ser transitorios y, a menudo, se resuelven con pequeños aumentos de la dosis. En ocasiones, los perros exhiben una profunda depresión con los rangos más bajos de la dosis (y sus respectivos niveles plasmáticos). Con bastante frecuencia, se evidencian polidipsia, poliuria y polifagia con niveles séricos moderados a altos; estos signos se controlan mejor limitando la ingesta de alimento y agua. En algunos casos, la sedación y/o la ataxia son profundas en la medida que los niveles séricos alcanzan los niveles más altos del rango terapéutico.

El aumento de las enzimas hepáticas (ALT, ALP, glutamato deshidrogenasa) y la disminución de la albúmina sérica son efectos que se manifiestan con frecuencia (hasta en el 70% de los perros) en asociación con el tratamiento prolongado, y son más comunes que con el fenobarbital. Puede observarse lipidosis hepática, hipertrofia y necrosis hepatocelular, y hematopoyesis extramedular después de 6 meses de tratamiento. Es probable que se produzca un importante daño hepático en, aproximadamente, el 6-14% de los perros tratados.

En los perros, anorexia, taquicardia, dermatitis, hiperventilación episódica, formación de urolitos y, rara vez, anemia megaloblástica son efectos que también han sido documentados en asociacion con la administración de primidona.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los efectos de la primidona durante la gestación son desconcodios. En las mujeres embarazadas, la procarbacina es clasificada por la FDA como una droga clase **D**. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la primidona es clasificada dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a los riesgos.)

La primidona aparece en la leche materna en cantidades sustanciales. Se sugiere suspender la lactancia si se presenta somnolencia en los recién nacidos lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a que en los perros la primidona es rápidamente metabolizada a fenobarbital, se observan signos clínicos similares (sedación a coma, anorexia, vómitos y nistagmo) y se deben tomar las correspondientes medidas para el tratamiento de la sobredosis con primidona. Esto incluye la eliminación del producto ingerido del intestino y, si es apropiado, el sostén respiratorio y cardiovascular. Se ha demostrado que el carbón activado es de considerable beneficio para aumentar la depuración de fenobarbital, aun cuando la droga haya sido administrada por vía parenteral. El carbón activado actúa como un "vertedero" para que la droga difunda desde la circulación hacia la luz intestinal. La diuresis alcalina forzada puede ser muy ventajosa ya que aumenta la eliminación del fenobarbital en los pacientes con función renal normal. La diálisis periotneal y la hemodiálisis también pueden ser de ayuda en graves intoxiciaciones o en pacientes anúricos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo primidona o fenobarbital (metabolito activo de la primidona) y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ACETAMINOFENO. Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad, en especial si se administran barbitúricos a dosis elevadas o a largo plazo.
- INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA (por ej., acetazolamida). La administración oral puede disminuir la absorción gastrointestinal de la primidona.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (por ej., amitraz y, quizás, selegilina). Pueden prolongar los efectos del fenobarbital.
- FENITOÍNA. Los barbitúricos pueden afectar el metabolismo de la fenitoína y ésta puede alterar los niveles de los barbitúricos; puede estar indicado el control de los niveles en sangre.
- RIFAMPINA. Puede inducir enzimas que aumentan el metabolismo de los barbitúricos.

Las siguientes drogas pueden aumentar los efectos del fenobarbital:

- ANTIHISTAMÍNICOS
- CLORANFENICOL
- **■** OPIÁCEOS
- FENOTIACINAS
- ÁCIDO VALPROICO

El fenobarbital (en particular después del uso prolongado) puede reducir el efecto de las siguientes drogas o clases de drogas al disminuir la concentración sérica de las mismas:

- ANTICOAGULANTES PORVÍA ORAL (warfarina)
- BETA-BLOQUEANTES

- **CLORANFENICOL**
- **CLONAZEPAM**
- CORTICOSTEROIDES
- **■** CICLOSPORINA
- **DOXORRUBICINA**
- DOXICICLINA (puede persistir durante semanas, una vez suspendida la administración de los barbitúricos)
- **ESTRÓGENOS**
- **■** GRISEOFULVINA
- **METADONA**
- METRONIDAZOL
- OUINIDINA
- PAROXETINA
- **FENOTIACINAS**
- PROGESTÁGENOS
- **TEOFILINA**
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS
- W VERAPAMII O

Consideraciones de laboratorio

- Los barbitúricos pueden causar aumento de la retención de la bromosulfoftaleína y dar falsas elevaciones en los resultados. Se recomienda no administrar barbitúricos dentro de las 24 horas previas a la prueba de la bromosulfoftaleína; si hay que administrarlos (por ej., para el control de las convulsiones) los resultados deberán ser interpretados acorde a esto.
- El fenobarbital puede alterar las **pruebas tiroideas.** Se ha informado la disminución de T₄ total y libre, T₃ normal y TSH normal o aumentada. Se ha sugerido esperar al menos 4 semanas después de suspender la administración de fenobarbital para realizar las pruebas de función tiroidea.
- En algunos perros, el fenobarbital puede causar resultados falsos positivos en la prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas, por aumento de la depuración de la dexametasona. Al parecer, el fenobarbital no tiene efectos sobre la prueba de estimulación con ACTH o sobre el equilibrio hormonal del eje adrenal.

Posologías

- CANINOS:
 - a) En un comienzo, 10-30 mg/kg por día divididos en 2-3 tomas (LeCouteur, 1999).
 - b) 10 mg/kg oral cada 8 horas; no se recomienda como primera elección (Taylor, 2003b).

FELINOS:

- a) 11-22 mg/kg 3 veces por día (Davis, 1985b).
- b) 20 mg/kg oral cada 12 horas (Neff-Davis, 1985).

Controles

- Eficacia anticonvulsivante.
- Efectos adversos (relacionados con el SNC, poliuria/polidipsia, ganacia de peso).
- Evaluar los niveles séricos de fenobarbital si se observa falta de eficacia o reacciones adversas. Aunque hay cierto desacuerdo, se cree que los niveles séricos terapéuticos en los perros deberían ser similares a los de las personas, es decir 15-40 μg/ml. Véase la monografia Fenobarbital para más información.
- Cuando se usa por tiempo prolongado, evaluación rutinaria de hemogramas y enzimas hepáticas cada 6 meses, como mínimo.

Información al cliente

- Se debe recalcar al cliente la necesidad de cumplir con las indicaciones sobre dosificación para que el tratamiento de la epilepsia sea exitoso. Fomentar la administración de la droga siempre en el mismo momento del día.
- El veterinario debe ser contactado si el animal desarrolla reacciones adversas (incluyendo signos clínicos de anemia y/o enfermedad hepática), o si el control de las convulsiones es inaceptable.

Química/Sinónimos

La primidona, un análogo del fenobarbital, se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y con ligero sabor amargo, con un punto de fusión de 279-284 °C. Un gramo es soluble en aproximadamente 2000 ml de agua o 200 ml de alcohol.

La primidona también puede ser conocida como: hexamidinum, primaclona, primidonum, Cyral®, Epidona®, Liskantin®, Mylepsinum®, Mysoline®, Neurosyn®, Prysoline®, Resimatil® o Sertan®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas en envases bien cerrados, preferiblemente a temperatura ambiente. La suspensión oral debe guardarse en envases herméticos y resistentes a la acción de la luz, preferiblemente a temperatura ambiente; evitar la congelación. La suspensión y las tabletas comercializadas tienen una fecha de vencimiento de 5 años posterior a su elaboración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Primidona (tabletas): 50 mg y 250 mg; Neurosyn® (Boehringer Ingelheim); genérico; (Rx). Aprobado para su uso en perros.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Primidona (tabletas): 50 mg y 250 mg; Mysoline® (Xcell Pharm); genérico; (Rx).

PROBENECIDA

Benemid®, Benuryl®

URICOSÚRICO; INHIBIDOR DE LA SECRECIÓN TUBULAR RENAL

Consideraciones al recetar

- Diricosúrico e inhibidor de la secreción tubular renal, que puede ser útil para el tratamiento de la gota (en particular en reptiles).
- ▶ La probencida se asocia con muchas interacciones medicamentosas, ya que inhibe la secreción tubular renal de numerosas drogas, incluyendo varios antibióticos beta-lactámicos; algunas interacciones pueden ser beneficiosas, mientras que otras pueden aumentar el riesgo de toxicidad.
- ▶ Hay poca experiencia con el uso de esta droga en mamíferos más allá de las personas.

Usos/Indicaciones

Aunque hay muy poca experiencia clínica con el uso o la investigación de la probenecida en medicina veterinaria, puede ser útil para el tratamiento de la gota (hiperuricemia), en particular en los reptiles.

Los efectos de la probenecida sobre la inhibición de la secreción tubular renal de ciertos antibióticos beta-lactámicos y otros ácidos orgánidos débiles son de interés para aumentar la concentración sérica o para reducir la dosis y la frecuencia de dosificación de estas drogas. Esto podría permitir una mayor eficacia (pero también efectos tóxicos) y una reducción del costo o la frecuencia de dosificación de drogas onerosas usadas en medicina humana. La probenecida tiene una vida media de eliminación significativamente prolongada en los perros (alrededor de 18 horas), lo que puede tener particular utilidad en esta especie; sin embargo, hasta el presente, hay pocas investigaciones que apoyen su uso en pacientes veterinarios.

Farmacología/Acciones

La probenecida reduce las concentraciones séricas de ácido úrico al aumentar la excreción del mismo en la orina, por medio de la inhibición competitiva de la reabsorción de urato en los túbulos renales proximales.

La probenecida inhibe competitivamente la secreción tubular de los ácidos orgánicos débiles, incluyendo las penicilinas, algunas cefalosporinas (no la ceftriaxona, la ceftazidima o la cefoperazona), el sulbactam y el tazobactam (no el ácido clavulánico), el oseltamivir, etc.

Farmacocinética

Hay pocos datos disponibles sobre especies veterinarias. No se encontró información acerca de la biodisponibilidad oral en perros pero, después de la administración IV en esta especie, la vida media de distribución fue 2,3 horas y el volumen de distribución aparente en estado estable fue 0,46 L/kg. La probenecida exhibe una concentración bifásica que depende de la afinidad por las proteínas plasmáticas, la cual parece que en el perro es inferior a la que ocurre en las personas. La depuración plasmática fue 0,343 ml/kg/minuto y la vida media de eliminación fue de 17,7 horas, es decir, más prolongada que en las personas (6,5 horas) o los ovinos (1,55 horas) (Kakizaki, Yokohama y col., 2005).

Después de la administración a yeguas, la probenecida tuvo una biodisponibilidad oral de, aproximadamente, 90%. La droga tiene una alta afinidad (99,9%) por las proteínas plasmáticas equinas. La vida media de eliminación es de, aproximadamente, 90-120 minutos.

En las personas, la absorción después de la administración oral es rápida y completa. La droga es convertida en el hígado a glucuronidados, carboxilados e hidroxilados compuestos que tienen actividad uricosúrica e inhibitoria sobre la secreción tubular renal. La vida media de eliminación depende de la dosis y las dosis más elevadas (por encima de 500 mg) tienen vidas medias más prolongadas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La probenecida no debe ser usada en pacientes con cálculos renales o vesicales de ácido úrico (o con susceptibilidad a su formación), o en los casos de nefropatía por urato (por ej., quimioterapia por cáncer con agentes citolíticos de rápida acción). La probenecida requiere suficiente función renal para ser efectiva; con el aumento del deterioro de la función renal disminuye la efectividad del producto. En las personas, la droga no es eficaz cuando hay una depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto.

No suele ser recomendada para el tratamiento de la gota en aves, ya que puede exacerbar este cuadro.

Efectos adversos

No se ha determinado un perfil preciso de efectos adversos en los animales. En las personas, la probenecida causa en ocasiones, dolor de cabeza, efectos gastrointestinales (inapetencia, náuseas, vómitos leves) o erupciones cutáneas. Cuando se emplea para la gota puede provocar, en un comienzo, aumento de la frecuencia de los ataques, a menos que se use en forma concomitante un tratamiento profiláctico con colchicina. En raras oportunidades, se ha observado en las personas el desarrollo de hipersensibilidad, mielosupresión, hepatotoxicidad o sindrome nefrotóxico.

Seguridad en reproducción y lactancia

La probenecida parece cruzar la placenta pero no se han documentado efectos adversos sobre el feto. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si la droga ingresa en la leche, pero es poco probable que represente mucho riesgo para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poca la información disponible. Una sobredosis masiva (>45 g) en una persona causó estimulación del SNC, convulsiones, vómitos prolongados e insuficiencia respiratoria.

Considerar contactar con un centro de control toxicológico animal para obtener pautas ante grandes sobredosis. Por lo general, las sobredosis con probenecida deben manejarse en un comienzo por medio de los protocolos estandarizados para eliminar la droga del intestino y evitar la absorción. Efectuar el tratamiento de sostén, pero tener cuidado con la coadministración de drogas que puedan competir con la probenecida en la secreción tubular.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo probenecida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ACICLOVIR. Aumenta la concentración sérica de aciclovir; la probenecida puede disminuir la excreción renal.
- ANTINEOPLÁSICOS (agentes citolíticos de rápida acción). Aumentan las posibilidades de nefropatía por ácido úrico.
- ASPIRINA (y otros salicilatos). Los salicilatos antagonizan los efectos uricosúricos de la probenecida.
- BENZODIACEPINAS (lorazepam, oxazepam). La probenecida puede prolongar la acción o reducir el tiempo para el inicio de acción.
- ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS (incluyendo penicilinas y algunas cefalosporinas). La probenecida puede aumentar la concentración sérica por medio de la reducción de la función renal.
- INHIBIDORES DE LAS BETA-LACTAMASAS (incluyendo sulbactam y tazobactam, pero no ácido clavulánico). La probenecida puede aumentar la concentración sérica por medio de la reducción de la excreción renal.
- CLORPROPAMIDA (y posiblemente otras sulfonilureas). La probe-

- necida disminuye la eliminación; es posible el desarrollo de hipoglucemia.
- CIPROFLOXACINA. La probenecida reduce la secreción tubular renal en un 50%, aproximadamente.
- DAPSONA. Es posible el acúmulo de dapsona o de sus metabolitos activos.
- FUROSEMIDA. Aumenta los niveles séricos de la furosemida.
- HEPARINA. La probenecida puede aumentar y prolongar los efectos de la heparina.
- METOTREXATO. La probenecida puede incrementar los niveles; aumenta el riesgo de toxicidad.
- AINE (incluyendo carprofeno, ketoprofeno y posiblemente otros).

 La probenecida puede aumentar los niveles plasmáticos y aumentar los riesgos de toxicidad.
- NITROFURANTOÍNA. Reduce los niveles en orina; aumenta la posibilidad de toxicidad sistémica.
- OSELTAMIVIR. La probenecida puede aumentar la concentración sérica al reducir la excreción renal.
- RIFAMPINA. La probenicida puede reducir la captación hepática de la rifampina, y aumenta los niveles séricos; no se recomienda su uso conjunto ya que el efecto es inconstante y puede conducir a toxicidad.
- SULFONAMIDAS. La probenecida disminuye la eliminación renal de las sulfonamidas, pero como la concentración sérica libre de sulfonamidas no aumenta, esta interacción no es beneficiosa desde un punto de vista terapéutico y puede incrementar los riesgos de toxicidad por sulfonamidas.
- TIOPENTAL. La anestesia puede verse extendida o se requerirá la disminución de la dosis para la anestesia.

Consideraciones de laboratorio

Las siguientes interacciones de laboratorio han sido descritas en las personas que reciben probenecida y pueden tener importancia en los pacientes veterinarios.

- Determinación de la glucosuria. Cuando se emplea el método del sulfato cúprico (solución de Benedict, *Clinitest®*): la probenecida puede causar resultados falsos positivos. Las pruebas que usan glucosa oxidasa (*Tes-Tape®*, *Clinistix®*) no son afectadas.
- Niveles de teofilina. Los niveles séricos de teofilina pueden estar falsamente elevados (técnica de Schack y Waxtler).
- Concentración urinaria de 17-cetosteroides. Puede estar disminuida.
- Fósforo. La probenecida puede aumentar la reabsorción de fósforo en los pacientes con hipoparatiroidismo.
- Ácido aminohipúrico (PAH) o estudios de depuración de la fenolsulfoftaleína. La probenecida disminuye la depuración renal.
- Estudios de función renal con el uso del yodohipurato sódico 1¹²³ o 1¹³¹, o con tecnecio TC⁹⁹. Disminuye la captación renal.
- Ácido homovainílico o ácido 5-hidroxiindolacético. La probenecida inhibe el transporte desde el líquido cefalorraquídeo hacia la sangre.

Posologías

REPTILES:

Para la gota:

- a) 250 mg oral cada 12 horas; la dosis puede ser aumentada según necesidad. La dosificación sugerida se basa en la dosis humana y no ha sido establecida para reptiles (Johnson-Delaney, 2005d).
- b) 40 mg/kg oral cada 12 horas (Coke, 2004).

c) 250 mg oral 2 veces por día; puede aumentarse la dosis según sea necesario (de la Navarre, 2003a).

Controles

■ Dependiendo del propósito de su uso; ácido úrico en orina y en suero; si se utiliza alcalinización concomitante de la orina considerar controlar el balance ácido-base.

Información al cliente

■ En los pequeños animales, hay pocos datos científicos que respalden el uso de probenecida para el aumento de los niveles en sangre de las drogas que compiten con ella por la excreción renal; sus efectos adversos no son bien conocidos en estos pacientes.

Química/Sinónimos

La probenecida es un derivado sulfonamida que se presenta como un polvo cristalino fino, blanco (o casi) y prácticamente inodoro. Es casi insoluble en agua y soluble en alcohol.

La probenecida también puede ser conocida como: probenecidas, probenecidum, Benemid® y Benuryl®.

Almacenamiento/Estabilidad

La probenecida en tabletas debe ser almacenada a temperatura ambiente en envases bien cerrados. La fecha de vencimiento es, en general, 3-5 años después de su elaboración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA SU USO EN VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Probenecida (tabletas): 0,5 g (500 mg); genérico; (Rx).

También se dispone de tabletas con dosis fijas que contienen 500 mg de probenecida y 0,5 mg de colchicina, pero es poco probable que esta formulación sea útil en pacientes veterinarios.

PROCAINAMIDA, CLORHIDRATO DE

Pronestyl®

ANTIARRÍTMICO

Consideraciones al recetar

- Antiarrítmico usado principalmente para el tratamiento de los complejos ventriculares prematuros y la taquicardia ventricular; su eficacia es cuestionable en los perros.
- ▶ Contraindicaciones: miastenia gravis; hipersensibilidad a esta droga, la procaína u otros químicos relacionados; taquicardia ventricular torsade de pointes; o bloqueo cardíaco de 2º o 3er grado (a menos que haya un marcapasos).
- ▶ Extremo cuidado: intoxicación por glucósidos cardíacos y lupus sistémico. Cuidado: enfermedad hepática o renal significativa o insuficiencia cardíaca congestiva.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: relacionados con los niveles en sangre: alteraciones gastrointestinales, debilidad, hipotensión, inotropismo negativo, ensanchamiento del complejo QRS o prolongación del intervalo QT, bloqueo AV, taquicardia ventricular multiforme. Es posible la presentación de fiebre y leucopenias.
- Puede ocurrir una profunda depresión si se lo inyecta por vía IV demasiado rápido.
- De Considerar la reducción de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva o en estado crítico.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La procainamida podría ser útil para el tratamiento de los complejos ventriculares prematuros, la taquicardia ventricular o la taquicardia supraventricular asociada con el síndrome de Wolf-Parkinson-White con ensanchamiento del complejo QRS. Las dosis más altas pueden ser beneficiosas para el tratamiento de las taquicardias supraventriculares, aunque la procainamida no puede ser considerada como un agente de primera línea para esta disritmia.

Farmacología/Acciones

La procainamida, un agente antiarrítmico clase 1A, exhibe una acción cardíaca similar a la de la quinidina. Es considerado un antiarrítmico tanto a nivel ventricular como supraventricular. La procainamida prolonga el tiempo refractario, tanto en los atrios como en los ventrículos, disminuye la excitabilidad miocárdica y deprime la automaticidad y la velocidad de conducción. Tiene propiedades anticolinérgicas que pueden contribuir a sus efectos. Su acción sobre la frecuencia cardíaca es impredecible pero, por lo general, causa sólo un ligero aumento o no produce cambios. Puede exhibir acción inotrópica negativa sobre el corazón aunque, en la mayoría de los casos, el volumen minuto cardíaco no se ve afectado.

En el ECG, se puede observar un ensanchamiento del complejo QRS y una prolongación de los intervalos PR y QT. El complejo QRS y la onda T pueden mostrar, en ocasiones, una leve disminución del voltaje.

Farmacocinética.

Después de la administración IM o IV, el inicio de la acción es casi inmediato. Después de la administración oral en las personas, se absorbe en el intestino aproximadamente el 75-95% de una dosis, pero algunos pacientes absorben menos del 50% de ella. La presencia de alimento, la demora del vaciado gástrico o la disminución del pH gástrico puede demorar la absorción oral. En los perros, se ha documentado una biodisponibilidad oral de aproximadamente 85% y una vida media de absorción de 0,5 horas; sin embargo, parece haber una gran variabilidad en relación con la biodisponibilidad y la vida media de absorción.

La distribución de la procainamida es mayor a nivel de líquido cefalorraquídeo, hígado, bazo, riñones, pulmones, corazón y músculos. El volumen de distribución en los perros es, aproximadamente, 1,4-3 L/kg. La afinidad por las proteínas es de sólo un 20% en las personas y un 15% en los perros. La procainamida puede atravesar la placenta y es excretada en la leche.

La vida media de eliminación en los perros es variable; la mayoría de los estudios informan un valor de 2-3 horas. En las personas, la procainamida se metaboliza a N-acetil-procainamida (NAPA), un metabolito activo. Sin embargo, parace que los perros no forman cantidades apreciables de NAPA a partir de la procainamida, ya que no son capaces de acetilar en grado apreciable los grupos aromáticos y amino hidracina. En el perro, aproximadamente el 90% (50-70% sin cambios) de una dosis dada por vía intravenosa es excretada en la orina, como procainamida y metabolitos, dentro de las 24 horas de su administración.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La procainamida puede estar contraindicada en los pacientes con miastenia gravis (véase Interacciones medicamentosas). Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga, la procaína u otros fármacos químicamente relacionados. En las personas, la procainamida se contraindica en pacientes con lupus eritematoso sistémico, pero se desconoce si afecta de manera adversa a los perros con esta enfermedad. La procainamida no debe ser usada en los pacientes con taquiarritmia ventricular torsade de pointes, ni en aquellos con bloqueo cardíaco de 2º o 3er grado (a menos que tengan un marcapasos).

La procainamida debe ser empleada con mucho cuidado (si es que debe ser usada) en los pacientes con intoxicación por glucósidos cardíacos. Debe ser administrada con cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal significativa o con insuficiencia cardíaca congestiva.

Se ha recomendado no usar procainamida en Doberman pinscher y Boxer con cardiomiopatía dilatada o perros con estenosis subaórtica; la droga puede ser proarrítmica en ciertos pacientes susceptibles a la muerte súbita inducida por taquiarritmias (Kittleson, 2006c).

Efectos adversos

Por lo general, los efectos adversos en los perros están relacionados con la dosis (el nivel en sangre). Los efectos gastrointestinales pueden incluir anorexia, vómitos o diarrea. Los efectos relacionados con el sistema cardiovascular pueden incluir debilidad, hipotensión, inotropismo negativo, ensanchamiento del complejo QRS, prolongación de los intervalos QT, bloqueo AV y taquicardias ventriculares multiformes. Es posible observar fiebre y leucopenias. Puede ocurrir una profunda hipotensión si se inyecta demasiado rápido por vía IV. En las personas, puede ocurrir un síndrome de lupus eritematoso sistémico, pero su incidencia no ha sido establecida en los perros.

La dosis, en general, debe ser reducida en los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva o en aquellos que están en estado crítico.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la procainamida fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Tanto la procainamida como el NAPA se excretan en la leche materna y son absorbidos por las crías lactantes. Usar con cautela en los pacientes en lactancia; considerar el empleo de un sustituto lácteo si se va a administrar la droga.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosis pueden incluir hipotensión, letargia, confusión, náuseas, vómitos y oliguria. Los signos cardíacos pueden incluir ensanchamiento del complejo QRS, taquicardia de la unión, fibrilación ventricular o demora en la conducción intraventricular.

Si hubo una ingestión oral, los procedimientos de vaciamiento intestinal y la administración de carbón activado pueden ser beneficiosos para extraer cualquier remanente no absorbido de la droga. La fluidoterapia IV, junto con dopamina, fenilefrina o norepinefrina, podrían ser consideradas para tratar los efectos hipotensores. Una infusión IV de 1/6 mol de lactato de sodio puede ser usada en un intento por reducir los efectos cardiotóxicos de la procainamida. La diuresis forzada con líquidos y diuréticos, junto con la reducción del pH urinario, pueden aumentar la excreción renal de la droga. Si ocurre un grave bloqueo cardíaco, puede ser necesario colocar transitoriamente un marcapasos.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo procainamida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

Usar con cuidado con otros agentes antiarrítmicos, ya que pueden producirse efectos cardiotóxicos aditivos u otros efectos tóxicos.

- AMIODARONA. Puede aumentar los niveles de procainamida, por lo que podría ser necesario reducir la dosis de esta última.
- AGENTES ANTICOLINESTERASA (por ej., piridostigmina, neostigmina). La procainamida puede antagonizar los efectos en los pacientes con miastenia gravis.
- CIMETIDINA. Puede aumentar los niveles de procainamida.
- DROGAS HIPOTENSORAS. La procainamida puede aumentar el efecto hipotensor.
- LIDOCAÍNA. Los efectos tóxicos pueden ser aditivos y los efectos cardíacos impredecibles.

- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES. La procainamida puede potenciar o prolongar la actividad bloqueante neuromuscular.
- QUINIDINA. Los efectos tóxicos pueden ser aditivos y los efectos cardíacos impredecibles.
- FENITOÍNA. Los efectos tóxicos pueden ser aditivos y los efectos cardíacos impredecibles.
- PROPRANOLOL. Los efectos tóxicos pueden ser aditivos y los efectos cardíacos impredecibles.
- RANITIDINA. Puede aumentar los niveles de procainamida.
- TRIMETOPRIMA. Puede aumentar los niveles de procainamida.

Posologías

CANINOS:

- a) Para las taquiarritmias ventriculares. Cuando se usa IV: bolos intermitentes de 2-4 mg/kg IV lenta (en 2 minutos) hasta una dosis total de 12-20 mg/kg, hasta que la arritmia sea controlada, momento en el que puede comenzar la infusión IV a velocidad constante a razón de 10-40 μg/kg/minuto. Para uso oral: 20-30 mg/kg oral cada 6-8 horas (podría ser una dosis demasiado baja, antes se recomendaba una dosis de 8-20 mg/kg oral cada 6-8 horas que también era, por cierto, demasiado baja) (Kittleson, 2006c).
- b) Para el manejo rápido de las taquicardias supraventriculares: después de administrar drogas para enlentecer la conducción del nódulo AV (por ej., diltiazem), se puede usar procainamida a 6-8 mg/kg IV dada en 3 minutos o 6-20 mg/kg IM para terminar con las taquiarritmias atriales. Para el manejo a largo plazo: 10-20 mg/kg oral cada 6-8 horas; dosis más altas de hasta 40 mg/kg cada 6 horas han sido necesarias para tratar las taquiarritmias supraventriculares de la unión en algunos perros (Wright, 2000).
- c) Para la taquicardia ventricular. Para el manejo rápido: 10-15 mg/kg en bolo IV dado en 1-2 minutos; si se requiere continuar con la administración parenteral se lo puede hacer mediante una infusión IV a velocidad constante a 25-50 µg/kg/minuto. Para el manejo a largo plazo: 10-20 mg/kg oral cada 6 horas (Moise, 2000).
- d) Para la taquicardia ventricular: 6,6-8,8 mg/kg IV lenta dada en 5 minutos, y luego por infusión IV a velocidad constante a 40-100 μg/kg/minuto (Fine, 2006).
- e) Para el tratamiento a largo plazo de arritmias ventriculares: 20-23 mg/kg oral cada 8 horas (Meurs, 2002).
- f) Usando las tabletas de liberación sostenida: 20 mg/kg oral cada 8 horas; para la administración intravenosa: 6-8 mg/kg en bolo IV, 20-40 μg/kg/minuto por infusión IV a velocidad constante (Hogan, 2004).

FELINOS:

Para el manejo a largo plazo de las taquicardias supraventricu-

- a) 3-8 mg/kg oral cada 6-8 horas (Wright, 2000).
- b) 1-2 mg/kg IV lenta; 10-20 µg/kg/minuto por infusión IV a velocidad constante. Dosis oral: 7,5-20 mg/kg cada 6-8 horas (Ware, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

a) Para la fibrilación atrial (no es tan efectiva como la quinidina); también ha sido usada para la taquicardia ventricular: IV a 1 mg/kg/minuto sin exceder los 20 mg/kg (administración durante 20 minutos) como dosis total. Como una alternativa, administrar 25-35 mg/kg oral cada 8 horas (Kimberley y McGurrin, 2006).

b) Para la taquicardia ventricular: 1 mg/kg/minuto IV hasta una dosis total de 20 mg/kg; o 25-35 mg/kg oral cada 8 horas (Mogg, 1999).

Controles

- ECG; registro continuo con la dosis IV.
- Presión sanguínea, durante la administración IV.
- Signos clínicos de toxicidad (véanse Efectos adversos y Sobredosificación).

Debido a la variabilidad de la farmacocinética informada en el perro, se recomienda controlar el tratamiento usando los niveles séricos de la droga. Debido a que parecería que el perro no forma el metabolito activo NAPA en cantidades apreciables, el rango terapéutico para la procainamida es controvertido. Se ha sugerido un rango terapéutico de 3-8 µg/ml a 8-20 µg/ml. Este autor sugiere utilizar el rango inferior como una guía para iniciar el tratamiento, pero no dudar en incrementar la dosis para lograr valores más altos, si la eficacia no es alcanzada y la toxicidad no es un problema. Las arritmias ventriculares inducidas por los digitálicos pueden requerir niveles sanguíneos sustancialmente más altos para su control. Cuando se administra por vía oral suelen especificarse niveles más bajos. Debido a que la NAPA es habitualmente medida con la procainamida en medicina humana, puede ser necesario solicitar al laboratorio que los valores de NAPA no sean automáticamente determinados en los pacientes caninos.

En los caballos, se han sugerido niveles terapéuticos de 4-10 μg/dl para la procainamida y 10-30 μg/dl para el conjunto procainamida-NAPA (Kimberley y McGurrin, 2006).

Información al cliente

- El producto oral debe ser administrado a intervalos regulares durante todo el día y la noche. A menos que se den instrucciones diferentes, dar el medicamento al menos 1 hora antes de las comidas, para que el animal tenga el estómago vacío.
- Notificar al veterinario si la condición del animal se deteriora o si se presentan signos clínicos de toxicidad (por ej., vómitos, diarrea, debilidad, etc.).

Química/Sinónimos

La procainamida, una droga relacionada estructuralmente con la procaína, es usada como antiarrítmico. El clorhidrato de procainamida difiere de la procaína porque el grupo éster de esta última es sustituido por un grupo amida. Se presenta como un polvo cristalino inodoro, blanco a tostado, higroscópico, con un pK, de 9,23 y un rango de fusión de 165-169 °C. Es muy soluble en agua y soluble en alcohol. El pH del producto invectable es 4-6.

La procainamida puede también ser conocida como: novocainamidum; procainamidi chloridum, procainamidi hydrochlroridum, Biocoryl®, Procan®, Procanbid® o Pronestyl®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La solución puede ser usada si el color no es más oscuro que un ámbar claro. La refrigeración puede retardar el desarrollo de la oxidación, pero la solución puede ser almacenada a temperatura ambiente.

El producto inyectable es físicamente compatible con cloruro de sodio al 0,9% y con agua para inyección. Es también compatible con las siguientes drogas: clorhidrato de dobutamina, clorhidrato de lidocaína y clorhidrato de verapamilo. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentracién, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o con un farmacéutico para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Procainamida, clorhidrato de (inyectable): 500 mg/ml en frascos con 2 ml; genérico; (Rx).

Procainamida, clorhidrato de (cápsulas): 250 mg, 375 mg y 500 mg; genérico; (Rx).

Procainamida, clorhidrato de (tabletas): 375 mg y 500 mg; *Pronestyl*® (Apothecon); (Rx).

Procainamida, clorhidrato de (tabletas de liberación extendida): 250 mg, 500 mg, 750 mg y 1000 mg (nota: estos productos no se recomiendan para el tratamiento inicial y no han sido muy usados en medicina veterinaria); *Procanbid*[®] (Monarch); genérico; (Rx).

PROCARBACINA, CLORHIDRATO DE

Matulane®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Agente alquilante atípico que se usa en el protocolo MOPP para linfoma en perros/gatos y para la meningoencefalitis granulomatosa canina; ingresa en el SNC.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga; reserva inadecuada en la médula ósea.
- ▶ Cuidado: deterioro de la función renal/hepática; uso junto con otros depresores del SNC.
- Efectos adversos: gastrointestinales, mielosupresión, sobre el sistema nervioso central y periférico, y hepáticos.
- ▶ Teratógeno.
- ▶ Interacciones medicamentosas.
- Puede ser necesario reformularlo en una solución oleosa para dosificarlo en forma apropiada; la preparación comercial es muy costosa.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la procarbacina es usada como parte del protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbacina y prednisona) para el tratamiento de linfomas en perros y gatos. Puede ser beneficiosa para el tratamiento de la meningoencefalitis granulomatosa en caninos.

Farmacología/Acciones

El modo de acción preciso de la procarbacina no está bien documentado, pero la mayoría de los especialistas consideran que es un agente alquilante, ya que parece inhibir la síntesis de proteínas, ARN y ADN. La procarbacina se autooxida a peróxido de hidrógeno, el cual también puede provocar daño directo sobre el ADN.

Farmacocinética

No se encontraron datos específicos sobre la farmacocinética en perros o gatos. En las personas, la procarbacina se absorbe bien después de la administración oral y se equilibra con rapidez entre el líquido cefalorraquídeo y el plasma. Los niveles máximos en plasma se producen en alrededor de 1 hora; en el líquido cefalorraquídeo esto se produce en 30-90 minutos posterior a la administración. La procarbacina es casi metabolizada por completo en el hígado y los riñones. Los productos metabólicos son citotóxicos y se excretan por orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La procarbacina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o con una inadecuada reserva medular, según lo determinado con un aspirado de médula ósea.

Debido a que la procarbacina puede causar depresión del SNC, usar con mucho cuidado en forma concurrente con otros depresores del SNC.

Emplear con cautela en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.

Efectos adversos

Cuando se la administra según las recomendaciones para perros y gatos, la procarbacina es relativamente bien tolerada. En los perros, la intoxicación por procarbacina parece un espejo de lo que ocurre en las personas. Es factible observar efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, hepatotoxicidad) y mielosupresión (trombocitopenia, leucopenia). El valor inferior de la trombocitopenia suele ocurrir a las 4 semanas. Debido a que con frecuencia es usada en combinación con otros agentes quimioterápicos (protocolo MOPP), la mielosupresión y los efectos gastrointestinales (gastritis hemorrágica) pueden estar aumentados. Pueden observarse efectos sobre el sistema nervioso central que incluyen sedación o agitación. También pueden ocurrir neuropatía periférica con pérdida de los reflejos tendinosos, parestesias y mialgia.

En las personas, se recomienda suspender el tratamiento si se manifiestan algunos de los siguientes efectos: signos neurológicos centrales, leucopenia (recuento lecucocitario <4000/mm³), trombocitopenia (recuento plaquetario <100.000/mm³), hipersensibilidad, estomatitis (señala el inicio de ulceraciones), diarrea y hemorragia o sangrado. Reasumir el tratamiento a dosis más baja sólo cuando el efecto desaparezca.

Seguridad en reproducción y lactancia

La procarbacina es un potencial agente teratogénico. En las mujeres embarazadas, la procarbacina es clasificada por la FDA como clase **D**. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

Se desconoce si la procarbacina ingresa en la leche. Se recomienda usar un sustituto lácteo si la madre debe recibir procarbacina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} para los animales de laboratorio varía desde 150 mg/kg en conejos hasta 1,3 g/kg en ratones. Tratar en forma agresiva para eliminar la droga del intestino, si la sobredosis ocurrió dentro del lapso de 1-2 horas previas. Los efectos adversos esperados serían extensiones del perfil de efectos adversos de la droga (efectos gastrointestinales, mielosupresión y efectos neurológicos centrales). Controlar al paciente y realizar los procedimientos de sostén que sean necesarios. Contactar con un centro de toxicología animal para obtener más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo procarbacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ALCOHOL. Puede causar náuseas y vómitos graves.
- DROGAS DEPRESORAS DEL SNC (por ej., barbitúricos, opiáceos, antihistamínicos, fenotiacínicos, etc.). Debido a que la procarbacina puede causar depresión del SNC, usar con extrema precaución junto con otros depresores del SNC. Se ha descrito la presentación de coma y muerte cuando se emplea procarbacina junto con opiáceos.
- ALIMENTOS CON ALTO CONTENIDO DE TIRAMINA (queso añejado, yogurt). La procarbacina exhibe cierta actividad inhibitoria sobre la monoamino oxidasa; puede producir una grave hipertensión.
- SIMPATICOMIMÉTICOS (fenilpropanolamina). La procarbacina exhibe cierta actividad inhibitoria sobre la monoamino oxidasa; puede ocurrir una grave hipertensión.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., clomipramina, amitriptilina, etc.). La procarbacina exhibe cierta actividad inhibitoria sobre la monoamino oxidasa. No usar junto con antidepresivos tricíclicos.

Consideraciones de laboratorio

No se observó ninguna.

Posologías

CANINOS:

Para el rescate del linfoma:

- a) Con protocolo MOPP: mecloretamina (3 mg/m² IV los días 0 y 7); vincristina (0,7 mg/m² IV los días 0 y 7); procarbacina (50 mg/m² oral por día, los días 0 a 14); y prednisona (30 mg/m2 oral por día, los días 0 a 14). No se da ningún tratamiento entre los días 15 a 28, y luego el protocolo se vuelve a repetir en 4 semanas. El protocolo puede causar grave mielosupresión (Meleo, 2003).
- b) Usando el protocolo DOPP (en particular cuando no se puede conseguir la mecloretamina):
 - Se remplaza la mecloretamina por dactinomicina (0,5 mg/m2 IV los días 0 y 7); vincristina (0,7 mg/m2 IV los días 0 y 7); procarbacina (50 mg/m² [en perros de >0,8 m2 dar la dosis cercana a 50 mg; en perros entre 0,8 y 0,4 m² dar el valor más cercano a 50 mg, pero día por medio; en perros de <0,4 m2 mandar a hacer cápsulas de 10 mg y dar lo más cercano a 20 mg] oral por día los días 0 a 13); predisona (30-40 mg/m² oral por día durante los días 0-13).

No se realiza tratamiento entre los días 15 a 28, y luego se repite el protocolo en 4 semanas. Este protocolo puede causar grave mielosupresión. Evaluar el hemograma en los días 7 y 28. Si hay un recuento de neutrófilos <2000 células/µl, demorar el tratamiento durante 3 días y volver a controlar; supervisar la posibilidad de trombocitopenia acumulativa (Rassnick, 2006).

Para el tratamiento de la meningoencefalitis granulomatosa:

a) 25-50 mg/m² oral 1 vez por día, en un comienzo con prednisona. Después del primer mes de tratamiento, los autores sugieren reducir la dosis de procarbacina pasando a un esquema de días alternos. El primer mes, controlar semanalmente el hemograma y luego hacerlo a intervalos mensuales. Usar guantes mientras se maneja al producto, Para preparar una solución de base oleosa de 10 mg/ml: mezclar el contenido de 5 cápsulas de 50 mg con algunas gotas de aceite saborizado (pollo, hígado, pescado), ¼ de cucharada de té de gel de sílice (para mantener la suspensión) y agregar gradualmente aceite de sésamo hasta un total de 25 ml. Asignarle una fecha de vencimiento de 30 días (Cuddon y Coates, 2002).

FELINOS:

Para el rescate del linfoma con MOPP:

- a) Mecloretamina (3 mg/m² IV los días 0 y 7); vincristina (0,5 mg/m² IV los días 0 y 7), procarbacina (50 mg/m² oral por día, los días 0 a 14); prednisona (30 mg/m² oral por día, los días 1 a 14). No se da tratamiento alguno entre los días 15 a 28, y luego se vuelve a repetir el protocolo en 4 semanas. Los gatos pueden requerir un ciclo de 5 semanas en lugar de 4, debido a la mielosupresión (Meleo, 2003).
- b) Mecloretamina (3 mg/m2 IV los días 0 y 7); vincristina (0,025 mg/kg IV los días 0 y 7); procarbacina (10 mg [dosis total] oral por día, durante los días 0 a 14); y prednisona (5 mg [dosis total] oral 2 veces por día continuamente). También puede considerarse el uso de este protocolo para inducir primera remisión en gatos. La anorexia puede ser reducida si la procarbacina se administra día por medio o junto con metoclopramida (Frimberger, 2002).

Controles

- Valores basales: hemograma completo, función hepática y renal, análisis de orina.
- Repetir el hemograma completo, al menos 1 vez por semana durante el primer mes de tratamiento, y luego hacerlo a intervalos mensuales.
- En las personas, se recomienda repetir análisis de orina, transaminasas, fosfatasa alcalina y NUS, al menos a intervalo semanal.

Información al cliente

- Evitar el contacto de la piel con el medicamento. Ponerse guantes o lavarse las manos durante todo el proceso de preparaciónadministración. Evitar el contacto con la saliva o la orina del paciente.
- Contactar de inmediato con el veterinario si se presenta algún signo asociado con toxicidad. Éstos podrían incluir vómitos, falta de apetito, diarrea, sangrado, depresión o agitación, úlceras en la boca, claudicación, etc.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de procarbamacina, un derivado de la hidracina, se presenta como un polvo cristalino blanco a amarillo claro con ligero olor. Es soluble, pero inestable en agua o soluciones acuosas.

La procarbacina también puede ser conocida como: ibenzemeticina, NSC-77213, Ro-4-6467/1, MIH, N-metilhidracina, Matulane®, Natulan® y Natulanar®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas de procarbacina deben ser almacenadas en envases herméticos al paso del aire, protegidas de la acción de la luz y a temperaturas inferiores a los 40 °C (preferiblemente entre 15 y 30 °C). Se le asigna una fecha de vencimiento de 4 años a partir de su elaboración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Procarbacina, clorhidrato de (cápsulas): 50 mg; Matulane® (Sigma Tau); (Rx).

PROCLORPERACINA

Compazine®, Compro®

ANTIEMÉTICO FENOTIACÍNICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Fenotiacina usada sólo como antiemético; antiguamente se combinaba con un anticolinérgico para otros efectos gastrointestinales (por ej., diarrea).
- Contraindicaciones relativas: hipovolemia o shock, y pacientes con tétanos o intoxicación con estricnina.
- Cautela: disfunción hepática, enfermedad cardíaca, debilidad general o animales muy jóvenes.
- ▶ Efectos adversos: sedación o hipotensión.

Usos/Indicaciones

La proclorperacina es un agente utilizado en perros y gatos como antiemético. Los únicos productos autorizados para su uso en animales son una combinación que contiene proclorperacina e isopropamida, con o sin neomicina (*Darbazine®*, *Neo-Darbazine®* - SKB Labs), los cuales ya no se comercializan en los EE.UU. Las indicaciones aprobadas para estos productos incluyen vómitos, gastrointeritis inespecíficas, diarrea inducida por drogas, diarrea infecciosa, colitis espástica y enfermedad del movimiento (cinetosis) en perros y gatos (sólo producto inyectable).

Farmacología/Acciones

La farmacología básica de la proclorperacina es similar a la de otras fenotiacinas (véase la monografía Acepromacina, para más información). Tiene efectos anticolinérgicos débiles, fuertes efectos extrapiramidales y moderados efectos sedantes. Posee un gran efecto antiemético, el cual es la principal razón para su uso, tanto en medicina humana como veterinaria.

Farmacocinética

Hay poca información acerca de la farmacocinética de la proclorperacina en los animales, aunque es probable que siga los patrones generales de otros fenotiacínicos, respecto a la absorción, la distribución y la eliminación.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los animales pueden requerir dosis más bajas de anestésicos generales posterior al uso de los fenotiacínicos. Administrar con precaución y emplear dosis más bajas de fenotiacínicos en los animales con disfunción hepática, enfermedad cardíaca o debilidad general. Debido a sus efectos hipotensores, las fenotiacinas presentan una contraindicación relativa en pacientes con hipovolemia o shock. No debe ser usada en caso de tétanos o intoxicación

con estricnina, debido a sus efectos extrapiramidales. Emplear con cuidado en animales muy jóvenes o debilitados.

Efectos adversos

La proclorperacina, por sí misma, tiene más probabilidades de causar sedación o hipotensión.

Seguridad en reproducción o lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la proclorperacina fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

La clorpromacina, un compuesto relacionado, ha sido detectada en la leche materna. Aunque hay pocos casos documentados, se ha informado una relación leche:plasma de 0,5:0,7 o menos. La proclorperacina es poco probable que tenga un riesgo significativo para los animales lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Véase la información expuesta en la monografía Acepromacina. En las personas, los signos clínicos extrapiramidales agudos (tortícolis, temblores musculares y salivación) han sido tratados con éxito mediante la administración de difenhidramina inyectable.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo proclorperacina u otras fenotiacinas, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS. Pueden reducir la absorción gastrointestinal de los fenotiacínicos dados por vía oral.
- MEZCLAS ANTIDIARREICAS (por ej., mezclas de caolín/pectina, subsalicilato de bismuto). Pueden disminuir la absorción gastrointestinal de los fenotiacínicos administrados por vía oral.
- AGENTES DEPRESORES DEL SNC (barbituricos, narcóticos, anestésicos, etc.). Pueden causar depresión aditiva del SNC si se usan junto con fenotiacinas.
- DOPAMINA. Las fenotiacinas pueden disminuir los efectos presores.
- EPINEFRINA. Las fenotiacinas bloquean los receptores alfa-adrenérgicos y la administración concomitante de epinefrina puede conducir a actividad beta sin oposición, causando vasodilatación y aumento de la frecuencia cardíaca.
- METOCLOPRAMIDA. Las fenotiacinas pueden potenciar los efectos extrapiramidales de la metoclopramida.
- OPIÁCEOS. Pueden aumentar los efectos hipotensores de las fenotiacinas; puede ser necesario reducir las dosis de la proclorperacina cuando se la usa junto con opiáceos.
- ORGANOFOSFORADOS. Las fenotiacinas no deben ser administradas dentro del período de 1 mes de haber desparasitado al animal con estos agentes, ya que sus efectos pueden verse potenciados.
- PARAQUAT. La toxicidad del herbicida paraquat puede ser aumentada con el uso de la proclorperacina.

- FENITOÍNA. El metabolismo puede ser disminuido si se administra en forma concurrente con fenotiacinas.
- FISOSTIGMINA. La toxicidad puede ser aumetada por la proclorperacina.
- PROCAÍNA. La actividad puede ser aumentada por las fenotia-
- PROPRANOLOL. Si se administra con un fenotiacínico aumentan los niveles en sangre de ambas drogas.
- WARFARINA. La proclorperacina puede disminuir los efectos anticoagulantes.

Posologías

CANINOS:

Como antiemético:

- a) 0,5 mg/kg IM o SC cada 8 horas; asegurarse una adecuada hidratación (Washabau y Elie, 1995; Simpson, 2003c; Marks, 2006).
- b) 0,1 mg/kg IM cada 6-8 horas; usar con extrema cautela en animales deshidratados o hipotensos (Silverstein, 2003).
- c) 0,1-0,5 mg/kg IM o SC cada 6-8 horas (Otto, 2005).

FELINOS:

Como antiemético:

- a) 0,5 mg/kg SC o IM, 3 veces por día; asegurarse una adecuada hidratación (Simpson, 2003c).
- b) 0,5 mg/kg IM o SC cada 8 horas (Washabau y Elie, 1995; Marks, 2006).
- c) 0,1-0,5 mg/kg IM o SC cada 6-8 horas (Otto, 2005).

- Frecuencia y ritmo cardíacos; presión sanguínea, si está indicado y es posible de medir.
- Eficacia antiemética y antiespasmódica; estado hidroelectrolí-
- Temperatura corporal (en especial, si la temperatura ambiente es muy alta o muy baja).

Información al cliente

- Observar al animal durante al menos 1 hora después de cada administración. La sequedad de la boca puede ser aliviada por medio de la aplicación de pequeñas cantidades de agua en la lengua del animal durante 10-15 minutos.
- Puede cambiar el color de la orina hacia un rosado o marrónrojizo; esto es normal.
- Los vómitos y la diarrea prolongados pueden ser importantes; contactar con el veterinario si los signos clínicos no mejoran, o si el animal se comporta en forma extraña, se pone rígido o exhibe otros movimientos corporales anormales.

Química/Sinónimos

La proclorperacina, un derivado de la piperacina fenotiacina, se comercializa como droga base en formulaciones rectales, como sal de edisilato en forma inyectable y soluciones orales, y como maleato en tabletas y cápsulas para uso oral. Cada 8 mg de maleato y 7,5 mg de edisilato son aproximadamente equivalentes a 5 mg de proclorperacina base.

La droga base se presenta como un líquido viscoso, transparente a amarillo claro, muy poco soluble en agua y libremente soluble en alcohol. El edisilato de proclorperacina se presenta como un polvo cristalino blanco a amarillo muy claro, indoro; 500

mg son solubles en 1 ml de agua y 750 ml de alcohol. El maleato de proclorperacina es un polvo cristalino blanco a amarillo claro, casi inodoro; es practicamente insoluble en agua o alcohol.

El producto inyectable comercializado es una solución de sal de edisilato en agua estéril, con un pH de 4,2-6,2.

La proclorperacina también puede ser conocida como: clormepracina, proclorpemacina, Compazine®, Compro®, Prochlor®, Prorazin®, Stemetil® o Tementil®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar al producto en envases resistentes a la acción de la luz, a temperatura ambiente. Evitar temperaturas por encima de los 40 °C y por debajo del punto de congelamiento. Un leve tinte amarillento de la solución oral o inyectable no afecta la potencia ni la eficacia, pero no debe usarse si se forman precipitados o la solución está coloreada.

Los siguientes productos son físicamente compatibles cuando se los mezcla con edisilato de proclorperacina inyectable: todos los líquidos usuales para administración IV, ácido ascórbico inyectable, sulfato de atropina, tartrato de butorfanol, clorhidrato de clorpromacina, fosfato sódico de dexametasona, droperidol, citrato de fentanilo, glicopirrolato, clohidrato de hidroxicina, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de meperidina, metoclopramida, sulfato de morfina, naficilina sódica, clorhidrato de nalbufina, lactato de pentazocina, perfenacina, clorhidrato de promacina, prometacina, bromhidrato de escopolamina, bicarbonato de sodio y complejo vitamínico B con vitamina C.

Las siguientes drogas son físicamente incompatibles cuando se las mezcla con edisilato de proclorperacina inyectable: aminofilina, anfotericina B, ampicilina sódica, gluceptato de calcio, succinato sódico de cloranfenicol, clorotiacida sódica, dimehidrinato, succinato sódico de hidrocortisona, metohexital sódico, penicilina G sódica, fenobarbital sódico, pentobarbital sódico y tiopental sódico. No mezclarlo con otras drogas/diluyentes que tengan parabenos como conservantes. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o con un farmacéutico para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno; Dacarbazine® ya no está más disponible.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Proclorperacina, edisilato de (inyectable): 5 mg/ml en frascos de 2 ml y 10 ml; Compazine® (GlaxoSmithKline); genérico; (Rx).

Proclorperacina (jarabe): 1 mg/ml (como edisilato) en frascos de 120 ml; Compazine® (GlaxoSmithKline); (Rx).

Proclorperacina (tabletas): 5 mg y 10 mg (como maleato); 10 mg y 15 mg (como maleato) en cápsulas de liberación sostenida; Compazine® (SmithKlineBeecham); genérico; (Rx).

Proclorperacina base (supositorios): 2,5 mg, 5 mg y 25 mg; Compazine® (GlaxoSmithKline); Compro® (Paddock); genérico;

PROMETACINA, CLORHIDRATO DE

Phenergan®

FENOTIACÍNICO

Consideraciones al recetar

- Fenotiacina usada como antihistamínico y antiemético en los pequeños animales.
- Hay relativa poca experiencia con esta droga en medicina veterinaria; su uso no es recomendado con frecuencia.
- Efectos adversos: sedación y efectos anticolinérgicos.

Usos/Indicaciones

La prometacina puede ser útil en perros y gatos como antiemético. Debido a sus acciones antihistamínicas se la ha probado para el tratamiento del prurito en perros atópicos, pero su eficacia es mala.

Farmacología/Acciones

La farmacología básica de la prometacina es similar a la de otras fenotiacinas (véase la monografía Acepromacina para más información). Exhibe acción antiemética, antihistamínica, anticolinérgica, sedante y anestésica local.

Farmacocinética

Hay poca información disponible en relación con la farmacocinética de la prometacina en los animales, aunque es probable que siga los patrones generales de otros fenotiacínicos respecto a absorción, distribución y eliminación.

En las personas, la droga es bien absorbida después de la administración oral, rectal e IM. Los efectos sedantes se presentan en cuestión de minutos después de la administración IV y persisten durante varias horas. La droga es metabolizada en el hígado y estos metabolitos se eliminan principalmente por la orina. La vida media de eliminación en las personas es de unas 10 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los animales pueden requerir dosis más bajas de anestésicos locales después del uso de fenotiacínicos. Administrar con precaución y en pequeñas dosis en animales con disfunción hepática, enfermedad cardíaca o debilidad general. Debido a sus efectos hipotensores, las fenotiacinas están relativamente contraindicadas en pacientes con hipovolemia o shock. No emplear en pacientes con tétanos o intoxicación con estricnina debido a sus efectos extrapiramidales. Usar con cuidado en los animales muy jóvenes o debilitados.

En las personas, la prometacina tiene un "recuadro negro" que advierte no usar el medicamento en niños menores de 2 años de edad; en este grupo de pacientes, su empleo ha producido depresión respiratoria fatal.

Efectos adversos

Hay poca experiencia con esta droga en animales, pero la proclorperacina tiene más probabilidades de causar sedación o efectos anticolinérgicos (boca seca, etc.)

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría *C* para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si la prometacina se distribuye en la leche; la clorpromacina, un compuesto relacionado, ha sido detectada en la leche materna, con una relación leche:plasma de 0,5:0,7 o menos. Es poco probable que la prometacina represente un riesgo significativo para los animales lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Véase la información expuesta en la monografía Acepromacina. Los signos clínicos extrapiramidales agudos (tortícolis, temblores musculares y salivación) han sido tratados con éxito mediante difenhidramina inyectable en las personas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo prometacina u otros fenotiacínicos, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS. Pueden causar la reducción de la absorción gastrointestinal de los fenotiacínicos administrados por vía oral.
- MEZCLAS ANTIDIARREICAS (por ej., mezclas de caolín/pectina y subsalicilato de bismuto). Pueden reducir la absorción gastrointestinal de las fenotiacinas orales.
- ATROPINA Y OTROS ANTICOLINÉRGICOS. Pueden tener efectos aditivos cuando se los usa junto con la prometacina.
- DEPRESORES DEL SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos, etc.). Pueden causar una depresión aditiva del SNC si se usan con fenotiacínicos.
- EPINEFRINA. Los fenotiacínicos bloquean los receptores alfaadrenérgicos y el uso concomitante de epinefrina puede conducir a actividad beta sin oposición, causando vasodilatación y aumento de la frecuencia cardíaca.
- METOCLOPRAMIDA. Las fenotiacinas pueden potenciar los efectos extrapiramidales de la metoclopramida.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA. Pueden potenciar los efectos extrapiramidales.
- OPIÁCEOS. Pueden favorecer los efectos hipotensores de las fenotiacinas; podría ser necesario disminuir la dosis de proclorperacina cuando ésta se usa junto con un opiáceo.
- ORGANOFOSFORADOS. Las fenotiacinas no deben ser dadas dentro del lapso de 1 mes de haber desparasitado a los animales con estos agentes, ya que pueden potenciar sus efectos.

Consideraciones de laboratorio

- La prometacina puede causar resultados falsos positivos para los salicilatos en la orina.
- La prometacina puede causar falsos positivos o falsos negativos para la determinación de gonadotropina coriónica en orina.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Como antiemético:

- a) 2 mg/kg oral o IM 1 vez por día (Dowling, 2003a). Como antihistamínico:
- a) 0,2-0,4 mg/kg oral 3-4 veces por día (Morgan, 2003).

b) 0,2-0,4 mg/kg oral, IV o IM, 3-4 veces por día (Bernard, 1997).

Controles

■ Eficacia.

Información al cliente

- La sequedad de la boca puede ser aliviada aplicando pequeñas cantidades de agua sobre la lengua del animal durante 10-15 minutos.
- Puede causar sedación o alteraciones en la conducta; contactar con el veterinario si estos cambios son significativos.
- Los vómitos o la diarrea por tiempo prolongado pueden ser importantes; contactar con el veterinario si los signos clínicos no son aliviados.
- Contactar con el veterinario si el animal exhibe movimientos anormales o se pone rígido.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de prometacina es un polvo cristalino blanco a amarillo claro, casi inodoro. Se oxida lentamente y adquiere un color azulado en caso de exposición prolongada al aire. El clorhidrato de prometacina es libremente soluble en agua, en alcohol deshidratada por calor y en cloroformo, pero es casi insoluble en acetona, éter o acetato de etilo. El pH de una solución al 5% en agua es 4-5.

La prometacina puede también ser conocida como Lilly 01516, PM 284, RP 3277, o *Phenergan*®; hay muchas otras marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar las tabletas a temperatura ambiente (20-25 °C) en envases herméticos resistentes al paso de la luz. El jarabe debe ser guardado a 15-25 °C y protegido de la luz.

La inyección debe ser almacenada a temperatura ambiente (20-25 °C) y protegida de la luz. Mantenerla dentro de una cobertura de cartón hasta el momento de uso. No emplearla si se forman precipitados o si la solución se colorea. La prometacina puede adsorberse al plástico de las bolsas o las tubuladuras para administración IV.

Los supositorios de prometacina deben conservarse en la heladera (2-8 °C).

Los siguientes productos son físicamente compatibles con la prometacina inyectable si se los mezcla con ella: todas las soluciones comúnmente utilizadas por vía IV, amikacina, ácido ascórbico, buprenorfina, butorfanol, cimetidina, difenhidramina, fentanilo, fluconazol, glicopirrolato, hidromorfona, hidroxicina, meperidina, metoclopramida, midazolam, ondansetrón, pancuronio, pentazocina, procainamida y ranitidina.

Las soluciones de clorhidrato deprometacina son incompatibles con sustancias alcalinas, las que pueden precipitar la prometacina base.

Las siguientes drogas son físicamente incompatibles cuando son mezcladas con clorhidrato de prometacina: aminofilina, barbitúricos, sales de bencilpenicilinas, carbenicilina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, clorotiacida sódica, cefoperazona, dimenhidrinato, doxorrubicina (en una formulación con liposomas), furosemida, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de morfina y clorhidrato de nalbufina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyentes usados; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Prometacina, clorhidrato de (inyectable): 25 mg/ml en ampollas de 1 ml y 50 mg/ml (sólo para uso IM) en ampollas de 1 ml; *Phenergan*® (Weyth); genérico; (Rx).

Prometacina, clorhidrato de (jarabe): 1,25 mg/ml en 473 ml; genérico; (Rx).

Prometacina, clorhidrato de (tabletas): 12,5 mg, 25 mg y 50 mg; *Phenergan*® (Weyth); genérico; (Rx).

Prometacina, clorhidrato de (supositorios): 12,5 mg, 25 mg y 50 mg; *Phenergan*® (Wyeth), *Phenadoz*® (Paddock); genérico; (Rx).

PROPANTELINA, BROMURO DE

Pro-Banthine®

ANTIMUSCARÍNICO CUATERNARIO

Consideraciones al recetar

- ▶ Antimuscarínico cuaternario usado por sus efectos antiespasmódicos/antisecretorios para el tratamiento de diarreas, hiperrreflexia del detrusor o incontinencia de urgencia y bradicardias que responden a los anticolinérgicos. En los caballos, se emplea por vía IV para reducir la peristalsis colónica y relajar el recto facilitando el examen clínico y la cirugía rectal.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a los anticolinérgicos, taquicardias secundarias a tirotoxicosis o insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, estado cardíaco inestable durante una hemorragia aguda, colitis ulcerativa grave, uropatía obstructiva o miastenia gravis (a menos que se use para revertir los efectos muscarínicos secundarios al tratamiento).
- ▶ Extrema precaución: infecciones gastrointestinales confirmadas o bajo sospecha, neuropatía autónoma. Cuidado: enfermedades hepáticas o renales, hipertiroidismo, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, taquiarritmias, hipertrofia prostática, reflujo esofágico y pacientes gerontes o pediátricos.
- ▶ Efectos adversos: similares a la atropina (sequedad de la boca y los ojos, vacilación en la micción, taquicardia, constipación, etc.), pero con menos efectos sobre los globos oculares o el SNC. Los gatos pueden exhibir vómitos e hipersalivación. Las altas dosis pueden causar íleo.

Usos/Indicaciones

En la práctica médica de los pequeños animales, el bromuro de propantelina ha sido usado por sus efectos antiespasmódicos/ antisecretorios para el tratamiento de la diarrea. También se emplea en el tratamiento de la hiperreflexia del detrusor o la incontinencia urinaria de urgencia, y como terapia oral en las bradicardias con respuesta a los anticolinérgicos. En los caballos, la propantelina ha sido usada por vía intravenosa para reducir la peristalsis colónica y para relajar el recto, a los efectos de facilitar el examen y la cirugía rectal.

Farmacología/Acciones

La propantelina, un antimuscarínico con acciones similares a la atropina, es un amonio cuaternario y no ingresa apreciablemente en el SNC. No debería exhibir la misma extensión de efectos adversos sobre el SNC que posee la atropina. Para más información, véase la monografía Atropina.

Farmacocinética

Los anticolinérgicos cuaternarios no se absorben por completo después de la administración oral debido a que están totalmente ionizados. En las personas, los niveles máximos se alcanzan en unas 2 horas después de la administración oral. Parecería que la presencia de alimento disminuye la cantidad de droga absorbida. La propantelina tiene una absorción variable en los perros; las dosis deben ser ajustadas para cada paciente.

La distribución de la propantelina no ha sido estudiada en detalle, pero al igual que otros antimuscarínicos cuaternarios, es poco liposoluble y no penetra en gran medida en el SNC o el globo ocular.

Se cree que la propantelina es prevalentemente metabolizada en el tracto gastrointestinal y/o en el hígado; menos del 5% de una dosis oral se excreta sin cambios por orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El uso de la propantelina está contraindicado si el paciente tiene antecedentes de hipersensibilidad a las drogas anticolinérgicas, taquicardia secundaria a tirotoxicosis o insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, estado cardíaco inestable durante una hemorragia aguda, enfermedad obstructiva del tracto gastrointestinal, ileo parálítico, colitis ulerativa grave, uropatía obstructiva o miastenia gravis (a menos que se use para revertir los efectos adversos muscarínicos secundarios al tratamiento).

Los agentes antimuscarínicos deben ser usados con mucho cuidado en pacientes con infecciones gastrointestinales confirmadas o bajo sospecha. La propantelina u otros antimuscarínicos pueden disminuir la motilidad gastrointestinal y prolongar la retención del agente o las toxinas causales, prolongando así los signos clínicos. Los antimuscarínicos también deben ser usados con extrema precaución en pacientes con neuropatía autónoma.

Los agentes antimuscarínicos deben ser administrados con cuidado en pacientes con enfermedad hepática, enfermedad renal, hipertiroidismo, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, taquiarritmias, hipertrofia prostática, reflujo esofágico y en pacientes gerontes o pediátricos.

Efectos adversos

Con la excepción de unos pocos efectos adversos sobre el ojo y el SNC, se puede esperar que la propantelina tenga un perfil de reacciones adversas similares a la atropina (sequedad de la boca y los ojos, vacilación en la micción, taquicardia, constipación, etc.). Los vómitos y la hipersalivación han sido descritos en los gatos. Altas dosis pueden conducir al desarrollo de íleo con el resultante sobredesarrollo bacteriano en animales susceptibles. Para más información, véase la monografía Atropina.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Aunque los anticolinérgicos (en especial la atropina) pueden ser excretados en la leche y pueden causar toxicidad y reducir la producción láctea, se desconoce si la propantelina ingresa en la leche materna. Usar con cuidado en los pacientes en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a su estructura cuaternaria, sería de esperar que ocurran mínimos efectos sobre el SNC después de una sobredosis de propantelina cuando se la compara con la atropina. Véase la información expuesta en la monografía Atropina para obtener más detalles acerca de los signos clínicos que pueden observarse tras una sobredosis.

Si ocurrió una ingestión oral reciente, pueden ser necesarios el vaciamiento del contenido intestinal y la administración de carbón activado y catárticos salinos. Los signos clínicos se manejan por medio de tratamiento de sostén y sintomático. No usar fenotiacínicos, ya que éstos pueden constribuir con los efectos anticolinérgicos. Se pueden realizar fluidoterapia y el tratamiento estándar para shock.

El uso de la fisostigmina es controvertido y es probable que deba ser reservado para aquellos casos en los que el paciente exhibe agitación extrema y presenta riesgo de dañarse a sí mismo o a otros, o en los que la taquicardia supraventricular o sinusal es grave o pone en peligro la vida del animal. La dosis usual para la fisostigmina (en personas) es 2 mg IV lento (para un adulto de tamaño promedio); si no hay respuesta se puede repetir cada 20 minutos hasta que se reviertan los efectos tóxicos antimuscarínicos o tomen lugar los efectos colinérgicos. La dosis humana pediátrica es 0,02 mg/kg IV lenta (repetir cada 10 minutos, siguiendo los parámetros de control expuestos) y puede ser una elección razonable para el tratamiento de los pequeños animales. Los efectos adversos de la fisostigmina (broncoconstricción, bradicardia, convulsiones) pueden ser tratados con una pequeña dosis IV de atropina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo propantelina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIHISTAMÍNICOS. Pueden aumentar la actividad de la propantelina.
- BENZODIACEPINAS. Pueden aumentar la actividad de la propantelina.
- CIMETIDINA. La propantelina puede disminuir la absorción de la cimetidina.
- CORTICOSTEROIDES (uso a largo plazo). Pueden aumentar la presión intraocular.
- MEPERIDINA. Puede aumentar la actividad de la propantelina.
- NITRATOS. Pueden potenciar los efectos adversos de la propantelina.
- NITROFURANTOÍNA. La propantelina puede aumentar las acciones.
- FENOTIACINAS. Pueden aumentar la actividad de la propantelina.

- SIMPATICOMIMÉTICOS. La propantelina puede aumentar las acciones.
- RANITIDINA. La propantelina demora la absorción, pero aumenta los niveles séricos máximos de la ranitidina; la biodisponibilidad relativa de la ranitidina puede aumentar en un 23% cuando se administra en forma concomitante con propantelina.
- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACIDAS. La propantelina puede aumentar las acciones.

Posologías

CANINOS:

Para la hiperrreflexia del detrusor, incontinencia de urgencia:

- a) 0,2 mg/kg oral cada 6-8 horas; aumentar la dosis, si es necesario, hasta la más baja que controle los signos clínicos (Polzin y Osborne, 1985).
- b) 7,5-30 mg (dosis total) oral 1-3 veces por día (Bartges, 2003a).
- c) 7,5-15 mg (dosis total) oral cada 12 horas; en ocasiones se requieren dosis de hasta 30 mg cada 8 horas (Lane, 2000).

Para la bradicardia sinusal, bloqueo AV incompleto, etc.:

- a) 0,25-0,5 mg/kg oral cada 8-12 horas (Hogan, 2004).
- b) 7,5-30 mg oral cada 8-12 horas; por lo general es bien tolerada, pero la mejoría suele ser parcial y, a menudo, temporaria (Rishniw y Thomas, 2000).

Para la colitis, el síndrome del colon irritable, etc.:

- a) 0,25 mg/kg oral 3 veces por día; no usar durante más de 48-72 horas (48 horas para la colitis aguda) (DeNovo, 1988).
- b) 0,5 mg/kg 2-3 veces por día (Chiapella, 1986).

Como antiemético/antidiarreico:

a) 0,25 mg/kg oral cada 8 horas (DeNovo, 1986).

FELINOS

Para la hiperrreflxia del detrusor, incontinencia de urgencia:

- a) 0,25-0,5 mg/kg oral cada 12-24 horas. La dosis es empírica.
 Se requieren más estudios para sustanciar los efectos beneficiosos (Osborne, Lulich, y col., 2003b).
- b) 5-7,5 mg (dosis total) oral 1 vez por día a 1 vez cada 3 días (Lane, 2000).
- c) 5-7,5 mg (dosis total) oral cada 8 horas; 7,5 mg oral cada 72 horas (Bartges, 2003a).

Para la bradicardia sinusal, el bloqueo AV incompleto, etc.:

- a) Aunque en general es inefectivo, se puede intentar usando 0,8-1,6 mg/kg 3 veces por día (Harpster, 1986).
- b) 7,5 mg oral cada 8-12 horas; por lo general es bien tolerado pero la mejoría suele ser parcial y, con frecuencia, temporaria (Rishniw y Thomas, 2000).

Para la colitis crónica:

a) 0,5 mg/kg 2-3 veces por día (Chiapella, 1986).

Como antiemético/antidiarreico:

a) 0,25 mg/kg oral cada 8 horas (DeNovo, 1986).

EQUINOS:

Para reducir las contracciones rectales:

- a) Durante la recolección de oocitos: 0,04 mg/kg IV (Carnevale y Coutinhio da Silva, 2003).
- b) 30 mg IV para inhibir la peristalsis durante 2 horas, en el transcurso de una cirugía rectal (Merkt y col., 1979).

Nota: en los EE.UU. ya no se comercializa el producto inyecta-

ble con propantelina. Si se lo elabora a partir de tabletas orales, debe ser recién preparado y filtrado a través de un microfiltro de $0,22~\mu m$. Usar con cuidado.

Controles

Dependiendo de la razón de su uso:

- Eficacia clínica.
- Frecuencia y ritmo cardíacos, si está indicado.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- La sequedad de la boca puede ser aliviada por medio de la aplicación de pequeñas cantidades de agua sobre la lengua del animal durante 10-15 minutos.
- Los vómitos y la diarrea prolongados pueden ser importantes; contactar con el veterinario si los síntomas no son aliviados.

Ouímica/Sinónimos

El bromuro de propantelina, un antimuscarínico amonio cuaternario, se presenta como cristales blancos (o casi), inodoros y con sabor amargo, con un punto de fusión de 156-162 °C (con descomposición). Es muy soluble tanto en agua como en alcohol.

El bromuro de propantelina puede también ser conocido como: propantelini bromidum, Banthine®, Bropanthil®, Corrigast®, Ercorax Roll-on®, Ercoril®, Ercotina®, Pantheline®, Probamide®, Propantel® o Propanthel®.

Almacenamiento/Estabilidad

El bromuro de propantelina en tabletas debe ser almacenado a temperatura ambiente en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Propantelina, bromuro de (tabletas): 7,5 mg y 15 mg; *Pro-Banthine*® (Schiapparelli Searle); genérico; (Rx).

PROPIONIBACTERIUM ACNES (INYECTABLE)

Immunoregulin®, EqStim®

INMUNOESTIMULANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Inmunoestimulante para la piodermia causada por estafilococos, la leucemia viral felina, la herpesvirosis felina y las infecciones respiratorias equinas.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad al compuesto, linfoma canino o leucemias con compromiso del SNC. Cuidado: disfunción cardíaca.
- ▶ Efectos adversos: letargia, hipertermia, escalofríos y anorexia. Las reacciones anafilácticas son posibles.
- La extravasación puede causar inflamación tisular local.

Usos/Indicaciones

El prospecto hace mención a que el producto (Immunoregulin®)

está ... "indicado en el perro como un adyuvante de la antibioticoterapia en casos de la piodermia crónica recurrente canina, para disminuir la gravedad y la extensión de las lesiones y aumentar el porcentaje de perros libres de lesiones después de un período apropiado de tratamiento". El producto equino (EqStim®) está autorizado como inmunoestimulante en el tratamiento adyuvante de las infecciones bacterianas o virales del tracto respiratorio.

Además, se ha usado como inmunoestimulante para el tratamiento adyuvante de la rinotraqueítis felina y la enfermedad inducida por el virus de la leucemia felina (ViLeF). En los perros, puede ser empleado en el tratamiento adyuvante del melanoma oral y el mastocitoma. Desafortunadamente, no se han encontrado estudios controlados que documenten la eficacia para estas posibles indicaciones.

Farmacología/Acciones

El *Propionibacterium acnes*, un inmunoestimulante inespecífico inyectable, puede inducir la activación de los macrófagos, la producción de linfocinas, el aumento de la actividad de las células NK ("natural killer") y el aumento de la inmunidad mediada por células.

Farmacocinética

No se encontró información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El *Propionibacterium acnes* inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga. También se debería considerar contraindicado en el linfoma canino o las leucemias con compromiso del SNC. Usar con cautela en los pacientes con disfunción cardíaca.

Efectos adversos

En ocasiones, algunas horas después de la inyección, puede presentarse letargia, aumento de la temperatura corporal, escalofríos y anorexia. También se ha descrito la presentación de reacciones anafilácticas. La extravasación puede causar una inflamación tisular local. Estudios sobre su toxicidad a largo plazo han demostrado vómitos, anorexia, malestar, fiebre, acidosis, aumento del consumo de agua y hepatitis.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha establecido el uso seguro del producto durante la gestación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información sobre la sobredosis; el fabricante menciona que el antídoto es la epinefrina, presumiblemente para el tratamiento de las reacciones anafilácticas.

Interacciones medicamentosas

El fabricante aclara que los efectos inmunoestimulantes pueden estar comprometidos si el producto se administra junto con gluco-corticosteroides u otras drogas inmunosupresoras; el fabricante recomienda suspender la administración de esteroides al menos 7 días antes del comienzo del tratamiento.

Posologías

CANINOS:

Para las indicaciones autorizadas (como adyuvante de la antibioticoterapia en el tratamiento de la piodermia crónica recurrente del canino):

a) Agitar bien. Dar por vía IV en las siguientes dosis: para animales de hasta 7 kg: 0,25-0,5 ml; 7-20 kg: 0,25-1 ml; 20-34 kg: 1-1,5 ml; >34 kg: 1,5-2 ml. Durante las primeras 2 semanas,

hacer 4 aplicaciones a intervalos de 3-4 días; luego, seguir 1 vez por semana hasta que los síntomas cedan o se estabilicen. Se recomienda una dosis de mantenimiento de 1 vez por mes (Prospecto del producto; *Immunoregulin*®).

 b) Para el tratamiento adyuvante de la piodermia crónica recurrente canina: 0,03-0,07 ml/kg 2 veces por día durante 10 semanas (combinado con antibióticos) (Barta, 1992).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de infecciones por retrovirus felino:

- a) 0,5 ml IV 2 veces por semana, durante 2 semanas; luego una inyección semanal durante 20 semanas o hasta que el gato se vuelva seronegativo (McCaw, 1994).
- b) 0,25-0,5 ml IV 2 veces por semana, y luego semana por medio hasta 16 semanas (Levy, 2004).
- c) Como un inmunoestimulante antiviral, para aumentar la hematopoyesis en los gatos ViLeF positivos: gatos de hasta 2,25 kg: 0,25 ml IV o intraperitoneal, 2 veces por semana, durante 2 semana; luego, 1 vez por semana hasta remisión; seguir administrando 1 vez por mes para mantener la mejoría clínica. Para gatos de hasta 4,5 kg: 0,5 ml IV o intraperitoneal 2 veces por semana; luego 1 vez por semana, durante 3 semanas, y posteriormente 1 vez por mes, durante 2 meses; después de eso efectuar un total de 9 inyecciones para mantener la mejoría clínica. Algunos protocolos sugieren un seguimiento con inyecciones de 1 vez por semana, durante 20 semanas o más, según sea necesario. Otros sugieren seguir con inyecciones a intervalos semanales hasta remisión clínica y luego 1 vez por mes (Greene, Hartmann y col., 2006).

EQUINOS:

Como un inmunoestimulante en el tratamiento adyuvante de las infecciones bacterianas o virales primarias o secundarias del tracto respiratorio:

- a) Usando EqStim®: 1 ml cada 114 kg de peso, IV, cada 48-72 horas (Flamino, 2003).
- b) Usando *EqStim*®: 1 ml cada 114 kg de peso IV. Repetir la dosis el día 3 o 4, el día 7 y luego semanalmente, tantas veces como sea necesario (Información en el prospecto del producto; *EqStim*® Neogen).

Controles

- Fficacia.
- Efectos adversos (véase antes).

Química/Sinónimos

Este agente inyectable es un inmunoestimulante que contiene *Propionibacterium acnes* no viable suspendido en etanol al 12,5% en solución salina.

Propionibacterium acnes también puede ser conocido como: Corynebacterium parvum; NSC-220537, Arthrokehlan A®, Coparvax®, Corymunum®, Eqstim®, Imunoparvum® e Immunoregulin®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar en heladera; no congelar. Agitar bien antes de usar.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Propinibacterium acnes (no viable) IV: 0,4 mg/ml en frascos de 5 ml y 50 ml. Immunoregulin® (Neogen); (producto biológico de venta libre;

el fabricante indica que su empleo debe estar restringido a profesionales). Autorizado para su uso en perros. *Eqstim*® (Neogen). Para uso en caballos, sólo bajo la supervisión de un veterinario.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

PROPOFOL

Rapinovet®, PropoFlo®, Diprivan®

ANESTÉSICO INVECTABLE

Consideraciones al recetar

- ▶ Agente hipnótico inyectable de corta acción.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga o a cualquier componente del producto.
- Cautela: grave estrés o trauma, hipoproteinemia, hiperlipidemia, convulsiones o antecedentes de anafilaxis.
- ▶ Efectos adversos: es común la presentación de depresión respiratoria transitoria, pero es clínicamente tolerable. La apnea es posible, en especial si el propofol se administra demasiado rápido; pueden presentarse reacciones anafilactoideas. Hipotensión y signos clínicos similares a convulsiones (pedaleo, opistótonos, mioclonía) durante la inducción. Las dosis repetidas en gatos se asocian con un aumento de la producción de cuerpos de Heinz, recuperación más lenta, anorexia, letargia, malestar y diarrea.
- ▶ Provee poca analgesia, si es que la produce en algún grado.
- Considerar la reducción de la dosis si se administran otros depresores del SNC.
- ▶ Son fundamentales el control y la capacidad de brindar un sostén al paciente.
- Los gatos con enfermedad hepática preexistente pueden ser susceptibles a las recuperaciones prolongadas.

Usos/Indicaciones

En los pacientes apropiados, el propofol puede ser útil como un agente inductor (en especial, antes de la intubación endotraqueal o la administración de un anestésico inhalatorio) y como anestésico para la realización de procedimientos diagnósticos o quirúrgicos menores (por ej., reparación de una laceración, toma de radiografías; procedimientos odontológicos y biopsias menores, endoscopia, etc.) en pacientes ambulatorios.

El propofol es usado para el tratamiento del estado epiléptico refractario, ya que tiende a causar menor depresión cardiovascular y la recuperación puede ser más tranquila que con el pentobarbital. El propofol puede tener particular utilidad para uso en Greyhounds y en pacientes con disritmias cardíacas preexistentes. En bajas dosis, se está investigando la utilidad del propofol como estimulante del apetito en los perros.

El propofol puede ser usado con seguridad en animales con enfermedad hepática o renal y enfermedad cardíaca leve a moderada.

En los perros, las indicaciones autorizadas para el propofol son: 1) para inducción de la anestesia; 2) para el mantenimiento de

la anestesia de hasta 20 minutos; 3) para inducción de la anestesia general cuando el mantenimiento está dado por anestésicos inhalatorios.

Farmacología/Acciones

El propofol es un hipnótico de acción corta no relacionado con otros anestésicos generales. Su mecanismo de acción no está bien comprendido.

En los perros, el propofol produce una inducción anestésica rápida (en 30-60 segundos), tranquila y libre de excitación cuando se lo administra por vía IV lenta. Dosis subanestésicas producirán sedación, sujeción y falta de relación con el entorno. Las dosis anestésicas producen inconciencia y buena relajación muscular.

Los efectos cardiovasculares del propofol incluyen hipotensión arterial, bradicardia (en especial en combinación con premedicación con opiáceos) e inotropismo negativo. Provoca depresión respiratoria significativa, sobre todo con la administración rápida o en muy altas dosis). También disminuye la presión intraocular, aumenta el apetito y tiene propiedades antieméticas. No parece precipitar un síndrome de hipertermia maligna y tiene pocas o ninguna propiedad analgésica.

Farmacocinética

Después de la administración IV, el propofol cruza con rapidez la barrera hematoencefálica y su inicio de acción se produce, en la mayoría de los casos, dentro del minuto de haber sido administrado. La duración de acción posterior a la administración de una sola dosis en bolo IV es 2-5 minutos. Tiene alta afinidad por las proteínas plasmáticas (95-99%), atraviesa la placenta, es muy lipofílico e ingresa en la leche materna.

La corta acción del propofol se debe, principalmente, a la veloz redistribución desde el SNC hacia otros tejidos. Es rápidamente biotransformado en el hígado por medio de conjugación con glucurónido a metabolitos inactivos que serán eliminados principalmente a través de los riñones. En el gato la glucuronidación no es tan buena como en el perro o las personas, y esto puede ayudar a explicar sus problemas con la administración en días consecutivos (véase Efectos adversos).

Hay pocos datos disponibles sobre la farmacocinética del propofol en los perros. El volumen de distribución en estado estable es >3 L/kg, la vida media de eliminación es de 1,4 horas aproximadamente, y la depuración es de unos 50 ml/kg/minuto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El propofol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o cualquier componente del producto. No debería ser usado en pacientes en los que la anestesia general o la sedación está contraindicada. El propofol sólo debe ser administrado en aquellas instalaciones en las que hay suficiente posibilidad de control y capacidad de sostén para el paciente.

Debido a que los pacientes en shock, bajo grave estrés o que sufrieron un trauma pueden ser más sensibles a los efectos depresores cardiovasculares y respiratorios, debe administrarse en ellos con cautela. Es necesario mantener una adecuada perfusión antes y durante la anestesia con propofol; puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis.

Dado que el propofol tiene una muy alta afinidad por las proteínas plasmáticas, los pacientes con hipoprotenemia pueden ser susceptibles a los efectos no deseados; los anestésicos generales pueden ser una elección más segura en ellos.

Los beneficios del propofol deben contraponerse a sus riesgos en los pacientes con antecedentes de hiperlipidemia, convulsiones o anafilaxis. Los gatos con enfermedad hepática preexistente pueden ser susceptibles a los tiempos de recuperación más prolongados.

Efectos adversos

La depresión respiratoria transitoria es común, pero suele ser clínicamente tolerable. Sin embargo, hay una incidencia relativamente alta de apnea con la resultante cianosis, si el propofol se administra demasiado rápido; debe ser dado lentamente (el 25% de la dosis calculada cada 30 segundos, hasta obtener los efectos deseados). Proporcionar ventilación asistida hasta que se reinicie la ventilación espontánea.

Se ha documentado que el propofol causa liberación de histamina en algunos pacientes y se han observado reacciones anafilactoideas en las personas (aunque con poca frecuencia). El propofol tiene propiedades depresoras miocárdicas directas con la resultante hipotensión arterial.

En ocasiones, los perros pueden exhibir signos clínicos similares a convulsiones (pedaleo, opistótonos, espasmos mioclónicos) durante la inducción, los cuales, si persisten, pueden ser tratados con la administración intravenosa de diazepam. El propofol puede tener tanto propiedades anticonvulsivantes como convulsivantes. Debe ser usado con cuidado en aquellos pacientes con antecedentes o con desórdenes convulsivantes activos; sin embargo, algunos profesionales creen que el propofol es, en realidad, más apropiado que el tiopental en los pacientes con convulsiones o en los procedimientos de alto riesgo convulsivante (por ej., mielografía).

Si bien el propofol es costoso, idealmente debe administrarse en forma de monodosis, ya que es un buen medio de crecimiento (no tiene conservantes) para las bacterias.

Cuando se lo usa en combinación con otros depresores del SNC para premedicación (por ej., acepromacina, narcóticos, diazepam, etc.), se debe considerar disminuir la dosis en un 25% (respecto a la dosis como único agente). En los animales muy delgados, también se debe contemplar una reducción de la dosis.

Cuando se lo usa en forma repetida (1 vez al día) en gatos, aumenta la producción de cuerpos de Heinz enlentece la recuperación, y provoca anorexia, letargia, malestar y diarrea. La formación de cuerpos de Heinz se debe a un daño oxidativo en los eritrocitos y también se ha documentado en gatos que han recibido otros compuestos fenólicos. El empleo consecutivo en los perros parece ser seguro.

En las personas, se ha descrito la presentación de dolor durante la inyección, pero esto no parece ser significativo desde un punto de vista clínico en perros y gatos. La extravasación del producto inyectable no es irritante ni causa esfacelamiento tisular.

El propofol no provee buena analgesia por lo que se deben usar apropiados agentes analgésicos, antes y después de realizar procedimientos dolorosos.

Seguridad en reproducción y lactancia

El propofol atraviesa la placenta y su uso seguro durante la gestación no ha sido establecido. Altas dosis (6 veces la recomendada) en animales de laboratorio causaron aumento de la tasa de mortalidad materna y disminución de la tasa de sobrevida de los neonatos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

En las personas, no se recomienda su administración en madres en lactación debido a que la droga es excretada en la leche y se desconocen los efectos de la absorción oral de pequeñas cantidades de propofol. Usar con cuidado en pacientes veterinarios en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es probable que la sobredosis cause una importante depresión respiratoria y también de tipo cardiovascular. El tratamiento consiste en la suspensión de la administración de propofol, la aplicación de ventilación artificial con oxígeno y, si es necesario, el manejo sintomático y de sostén de la depresión cardiovascular (por ej., líquidos intravenosos, vasopresores, anticolinérgicos, etc.).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo propofol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANESTÉSICOS INHALATORIOS (halotano, isoflurano). La concentración sérica de propofol puede estar aumentada.
- ANESTÉSICOS LOCALES. Reducen la dosis requerida de propofol para sedación o hipnosis.
- ANTICOLINÉRGICOS. La bradicardia inducida por el propofol puede ser exacerbada en los animales, en particular cuando están premedicados con opiáceos.
- CLONIDINA. Cuando se usa como premedicación se pueden reducir los requerimientos de propofol.
- DEPRESORES DEL SNC. Es posible un aumento de la sedación y de los efectos anestésicos y depresores cardiorrespiratorios.
- DROGAS QUE INHIBEN EL SISTEMA ENZIMÁTICO HEPÁTICO P-450 (por ej., cloranfenicol, cimetidina, ketoconazol, etc.). Podrían aumentar el tiempo de recuperación asociado con el propofol; la importancia clínica no está clara, pero podría ser una interacción significativa en los gatos.
- FENTANILO. En los pacientes pediátricos (humanos) aumenta el riesgo de bradicardia.
- MEDETOMIDINA. Cuando el propofol es usado después de administrar medetomidina puede ocurrir hipoxemia; se puede requerir ajuste de la dosis junto con un adecuado control.
- MIDAZOLAM. Puede tener un efecto sinergístico con el propofol; la concentración plasmática de midazolam puede estar aumentada hasta en un 20%.
- OPIÁCEOS. El uso conjunto puede aumentar la concentración sérica tanto de los opiáceos como del propofol.

Posologías

CANINOSY FELINOS:

Nota: el prospecto del *Rapinovet*® (Schering-Plough) tiene recomendaciones de dosificación muy detalladas tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia general con propofol, incluyendo ajustes de dosis cuando se usa premedicación con acepromacina, xilacina, butorfanol, oximorfona o medetomidina.

Como anestésico:

a) Como una única inyección (dar el 25% de la dosis calculada cada 30 segundos, hasta lograr el efecto deseado):
 Para animales sanos no premedicados: 6 mg/kg IV.
 Para animales sanos premedicados: después de la tranquilización (por ej., con acepromacina) = 4 mg/kg IV; después de sedación (por ej., con xilacina) = 3 mg/kg IV.

Como infusión IV a velocidad constante:

Sólo para sedación: 0,1 mg/kg/minuto.

Para cirugía menor: 0,6 mg/kg/minuto, o 0,1 ml (10 mg) por minuto para 12-25 kg de peso (Robinson, Sanderson y col., 1993).

- b) Perros: para la inducción sin premedicación: 5-6 mg/kg IV. Con acepromacina (0,05 mg/kg IM, IV o SC), dar el propofol a 3-4 mg/kg IV.
 - Con acepromacina y oximorfona (0,09 mg/kg IM, IV o SC), dar el propofol a 2,3 mg/kg IV. Si se usa xilacina o medetomidina como premedicación se puede reducir aun más la dosis del propofol.
 - En gatos: premedicar con acepromacina (0,05-1 mg/kg IM) con o sin analgésico (como butorfanol a 0,2-0,4 mg/kg IM), e inducir con propofol a 4-6 mg/kg IV. El propofol a 8-13 mg/kg IV permitirá la intubación sin usar anestésica tópica; disminuir la dosis de propofol si se emplea anestésico tópico (Mathews, 1999).
- c) 6 mg/kg IV; en animales sanos, administrar el 25% de la dosis calculada cada 30 segundos hasta que la intubación sea posible. Después de la inducción, la duración de la anestesia es de sólo 2,5-9,4 minutos. La anestesia de mantenimiento es obtenida por medio de anestésicos inhalatorios o infusión continua con propofol a 0,4 mg/kg/minuto. Si la anestesia parece inadecuada, inyectar un pequeño bolo de 1 mg/kg seguido por un aumento del 25% en la velocidad de infusión. Si se produce un nivel de anestesia demasiado profundo, suspender la infusión hasta alcanzar un nivel de anestesia apto. Una infusión a 0,1 mg/kg/minuto parece ser apta para la sedación en perros (Ilkiw, 1992).
- d) Como agente inductor para la anestesia con halotano o isoflurano: 6,6 mg/kg IV dados en un lapso de 60 segundos en perros no premedicados. La anestesia se alcanza mejor mediante una intubación rápida y la administración de un agente inhalatorio posterior a la dosis de propofol (Bufalari, Miller y col., 1998).

Para el estado epiléptico refractario:

- a) Empleando un bolo IV o una infusión IV a velocidad constante: 0,1-0,6 mg/kg/minuto. Usarlo sólo en lugares en donde se puede realizar un control definitivo de las vías aéreas y un soporte hemodinámico (Platt y McDonnell, 2000).
- b) Si las convulsiones persisten después de la administración de diazepam o fenobarbital: 3-6 mg/kg IV seguido por una infusión a 8-12 mg/kg/hora. Controlar de cerca por la posible presentación de hipoventilación; puede requerirse soporte ventilatorio mecánico (Munana, 2004b).
- c) Si las convulsiones persisten después de la administración de dizepam o fenobarbital en los perros: propofol en bolo IV a 1-3,5 mg/kg hasta 6 mg/kg, seguido por una infusión IV a velocidad constante usando una jeringa en bomba, a razón de 0,01-0,25 mg/kg/minuto (hasta 0,6 mg/kg/minuto) durante 6-12 horas, y luego disminuir la infusión gradualmente; la duración máxima de una infusión IV a velocidad constante con propofol es, aproximadamente, 48 horas. Si se lo usa en gatos, hay que controlar cuidadosamente el hematócrito y el hemograma completo (anemia por cuerpos de Heinz, anemia hemolítica); el tratamiento con propofol debe mantenerse a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible (Knipe, 2006b).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 5-14 mg/kg IV lenta (20 mg/kg/minuto) hasta efecto; no se recomienda su uso como único agente para mantenimiento (Ivey y Morrisey, 2000).
- B) Ratones: 26 mg/kg IV. Ratas: 10 mg/kg IV (Adamcak y Otten, 2000).

REPTILES:

- a) Iguanas: 3 mg/kg IV a través de un catéter intravenoso o por la vena coccígea o abdominal ventral. Esperar 3-5 minutos antes de hacer otro incremento. También puede ser usado en tortugas (Heard, 1999).
- b) 5-15 mg/kg IV o intraósea; en las serpientes suele usarse la vía intracardíaca (Innis, 2003).

Controles

- Nivel de anestesia/efectos sobre el SNC.
- Depresión respiratoria.
- Estado cardiovascular (frecuencia y ritmo cardíacos; presión sanguínea).

Química/Sinónimos

El propofol es un derivado alquilfenol (2,6-diisopropilfenol). El producto inyectable comercializado es una emulsión que contiene 100 mg/ml de aceite de soja, 22,5 mg/ml de glicerol y 12 mg/ml de lecitina de huevo. La emulsión tiene un pH de 7-8,5. También puede ser conocido como disoprofol.

El propofol se conoce, además, como: ICI-35868, propofolum, Ansiven®, Bioprofol®, Cryotol®, Diprofol®, Diprivan®, Disoprivan®, Fresofol®, Ivofol®, Klimofol®, Oleo-Lax®, Pofol®, Profolen®, Pronest®, Propoabbott®, Propocam®, PropoFlo®, Propovan®, Provive®, Rapinovet®, Recofol®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Almacenar el propofol inyectable a temperatura inferior a 22 °C pero no por debajo de 4 °C, no refrigerar ni congelar. Protegerlo de la luz. Agitar bien antes de usar. No emplear cuando la emulsión se ha separado. El fabricante recomienda desechar cualquier remanente no utilizado al final del procedimiento anestésico o después de 6 horas (lo que ocurra antes).

El propofol es físicamente compatible con las soluciones comúnmente utilizadas por vía IV (por ej., solución lactada de Ringer, dextrosa al 5% en agua) cuando se inyecta a través de la tubuladura para la vía IV. Las drogas que son informadas como compatibles al ser inyectadas por un conector en Y incluyen (listado parcial): ampicilina, butorfanol, gluconato de calcio, cefazolina, cefoxitina, clindamicina, fosfato sódico de dexametasona, dexmetomidina, difenhidramina, dobutamina, dopamina, epinefrina, fentanilo, furosemida, heparina sódica, insulina, ketamina, lorazepam, sulfato de magnesio, manitol, naloxona, pentobarbital, fenobarbital, cloruro de potasio, propranolol, bicarbonato sódico, succinilcolina, tiopental y vecuronio. Es incompatible con atracurio y vecuronio. Consúltese con referencias especializadas o farmacéuticos para obtener más información.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Propofol (inyectable): 10 mg/ml en frascos (monodosis) de 5 ml y 20 ml. *Rapinovet*® (Schering-Plough); *PropoFlo*® (Abbott); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras)

ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Propofol (emulsión inyectable): 10 mg/ml en ampollas y frascos de 20 ml; frascos para infusión de 50 ml y 100 ml; y jeringas monodosis prellenadas de 50 ml; *Diprivan*® (AstraZeneca); *Propofol* (Baxter); (Rx).

PROPRANOLOL, CLORHIDRATO DE

Inderal®

BLOQUEANTE BETA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Beta-bloqueante inespecífico utilizado principalmente en medicina veterinaria como un agente antiarrítmico.
- ▶ Contraindicaciones: insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad a este agente o cualquier otro de su clase, bloqueo cardíaco superior a ler grado, o bradicardia sinusal; suele estar contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, a menos que ésta sea secundaria a taquiarritmias que responden a beta-bloqueantes o con enfermedad pulmonar broncoespástica.
- Cuidado: grave insuficiencia renal o hepática, disfunción del nódulo sinusal, paciente diabético inestable, digitalizado o intoxicado con digitálicos.
- ▶ Efectos adversos: bradicardia, letargia y depresión, deterioro de la conducción AV, insuficiencia cardíaca congestiva o empeoramiento de ese cuadro, hipotensión, síncope, diarrea, hipoglucemia y broncoconstricción.
- Puede enmascarar (tratar) los signos clínicos de una tirotoxicosis.
- ▶ Si se va a suspender la administración de la droga, considerar una disminución gradual de la dosis.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Si bien el propranolol es usado para la hipertensión, la profilaxis de la migraña y la angina de pecho en medicina humana, en veterinaria se utiliza principalmente por sus efectos antiarrítmicos. Las disritmias tratadas con propranolol incluyen: complejos prematuros atriales, ventriculares o supraventriculares, taquiarritmia ventricular o atrial secundaria a los digitálicos, taquicardia atrial secundaria al síndrome de Wolf-Parkinson-White con complejo QRS normal, y fibrilación atrial (en general, en combinación con digoxina). El propranolol mejora el rendimiento cardíaco en animales con cardiomiopatía hipertrófica. Se lo ha usado para el tratamiento de la hipertensión sistémica y los signos clínicos asociados con tirotoxicosis y feocromocitoma.

Farmacología/Acciones

El propranolol bloquea los receptores beta, y beta, adrenérgicos a nivel de miocardio, bronquios y músculo liso vascular. El proprano-

lol no tiene ninguna actividad simpaticomimética intrínseca. Además, el propranolol posee efectos estabilizadores de membrana (como la quinidina) que afectan el potencial de acción cardíaco y efectos depresores directos sobre el miocardio. Los efectos cardiovasculares secundarios al propranolol incluyen: disminución de la frecuencia cardíaca sinusal, depresión de la conducción AV, disminución del volumen minuto cardíaco en reposo y durante el ejercicio, disminución de la demanda de oxígeno miocárdica, disminución del flujo sanguíneo renal y hepático, reducción de la presión sanguínea, e inhibición de la taquicardia inducida por isoproterenol. Los efectos electrofisiológicos sobre el corazón incluyen disminución de la automaticidad, ningún efecto o aumento del período refractario efectivo, y ningún efecto sobre la velocidad de conducción.

Otros efectos farmacológicos del propranolol incluyen aumento de la resistencia de las vías aéreas (en especial, en los pacientes con enfermedad broncoconstrictiva), prevención de la migraña, aumento de la actividad uterina (más aun en el útero no preñado), disminución de la agregación plaquetaria, inhibición de la glucogenólisis en el músculo cardíaco y esquelético, y aumento del número de eosinófilos circulantes.

Farmacocinética

El propranolol es bien absorbido después de la administración oral, pero hay un rápido efecto de primer paso a través del hígado que reduce la biodisponibilidad sistémica a, aproximadamente, 2-27% en los perros, lo que explica la significativa diferencia entre la dosis oral y la intravenosa. Estos valores aumentan con la dosificación a largo plazo. Los gatos hipertirioideos pueden mostrar un aumento de la biodisponibilidad del propranolol cuando se los compara con los gatos normales.

El propranolol es muy liposoluble y atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución aparente es 3,3-11 L/kg en el perro. El propranolol cruza la placenta e ingresa en la leche (en muy bajos niveles). En las personas, el propranolol tiene una afinidad por las proteínas plasmáticas del 90%.

La metabolización del propranolol se produce principalmente en el hígado. Un metabolito activo, el 4-hidroxipropranolol, ha sido identificado después de la administración oral en las personas. Menos del 1% de una dosis es excretado sin cambios por orina. La vida media en el perro es 0,77-2 horas y en el caballo es menos de 2 horas. En los gatos hipertiroideos está disminuida la depuración de la droga cuando se los compara con los gatos normales.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El propranolol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca manifiesta, hipersensibilidad a esta clase de agentes, bloqueo cardíaco superior a 1^{er} grado o bradicardia sinusal. Los betabloqueantes inespecíficos, en general, están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, a menos que ésta sea secundaria a una taquiarritmias que responde a los beta-bloqueantes. También presenta una contraindicación relativa en pacientes con enfermedad pulmonar broncoespástica.

El propranolol debe ser usado con cuidado en aquellos pacientes con singificativa insuficiencia renal o hepática o con disfunción del nódulo sinusal.

El propranolol puede enmascarar los signos clínicos asociados con hipoglucemia. También pueden causar hipoglucemia o hiperglucemia y, por lo tanto, debe ser usado con cuidado en los pacientes diabéticos inestables.

Esta droga puede enmascarar los signos clínicos asociados con la tirotoxicosis, pero se ha usado en la práctica clínica para el tratamiento de los signos clínicos asociados con esta condición. Emplear el propranolol con cautela en asociación con digitálicos o en caso de intoxicación con tales agentes; puede producir graves bradiarritmias.

Efectos adversos

Se ha informado que los efectos adversos ocurren con mayor frecuencia en animales gerontes o en aquellos con descompensación aguda debido a una enfermedad cardíaca. Los efectos adversos clínicamente relevantes incluyen: bradicardia, letargia y depresión, deterioro de la conducción AV, insuficiencia cardíaca congestiva o empeoramiento de ese cuadro, hipotensión, hipoglucemia y broncoconstricción. En los caninos se han descrito síncope y diarrea.

Se ha observado una exacerbación de los signos clínicos posterior al cese abrupto de la administración de los beta-bloqueantes en las personas. Se recomienda ir disminuyendo gradualmente la dosis en los pacientes que han estado recibiendo la droga durante un tiempo prolongado.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), el propanolol es clasificado dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos, y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a los riesgos.)

El propranolol se excreta en la leche materna. Usar con cuidado en los pacientes en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos más predominantes esperados serían hipotensión y bradicardia. Otros posibles efectos podrían incluir: efectos neurológicos centrales (depresión de la conciencia hasta convulsiones), broncoespasmo, hipoglucemia, hiperpotasemia, depresión respiratoria, edema pulmonar, otras arritmias (en especial bloqueo AV) o asistolia.

Hubo 94 exposiciones al clorhidrato de propranolol informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De éstos, 86 casos fueron perros (4 con signos clínicos) y 8 fueron gatos (2 con signos clínicos). Los hallazgos comunes en perros registrados en orden decreciente de frecuencia incluyen: bradicardia, hipotensión, colapso y depresión. En los gatos, el hallazgo más frecuente fue bradicardia.

Si la sobredosis es secundaria a una ingestión oral reciente, se pueden considerar el vaciamiento intestinal y la administración de carbón activado, pero se deben realizar con precaución, ya que se pueden desarrollar coma y convulsiones con rapidez. Controlar el registro electrocardiográfico del paciente, la glucemia, el potasio y, si es posible, la presión sanguínea; realizar terapia sintomática para el aparato cardiovascular y el SNC, según sea necesario. Usar líquidos y agentes vasopresores para el tratamiento de la hipotensión. La bradicardia puede ser tratada con atropina. Si ésta falla, se ha recomendado dar con cuidado isoproterenol. Puede ser necesario colocar un marcapasos transvenoso. La insuficiencia cardíaca puede ser tratada con digoxina, diuréticos, oxígeno y, si es necesario, aminofilina por vía IV. El glucagón (5-10 mg IV; dosis en personas) puede aumentar la frecuencia car-

díaca y la presión sanguínea, y reduce los efectos cardiodepresores del propranolol. Por lo general, las convulsiones responderán al diazepam dado por vía IV.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo propranolol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS. Pueden reducir la absorción del propranolol dado por vía oral; separar la administración de ambos productos por al menos I hora.
- ANESTÉSICOS GENERALES. Puede ocurrir depresión miocárdica aditiva con el uso concurrente del propranolol y anestésicos depresores miocárdicos.
- ANTICOLINÉRGICOS. Pueden anular los efectos cardíacos de los beta-bloqueantes.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO. El uso concurrente de beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio (u otras drogas inotropas negativas) debe ser llevado a cabo con precaución, en particular en pacientes con cardiomiopatía preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva.
- CIMETIDINA. Puede disminuir el metabolismo del propranolol y aumentar los niveles en sangre.
- DIURÉTICOS. Pueden aumentar el riesgo de hipotensión.
- EPINEFRINA. Los efectos alfa sin oposición de la epinefrina pueden conducir a un rápido incremento de la presión sanguínea y una disminución de la frecuencia cardíaca.
- FLUOXETINA. Puede disminuir el metabolismo del propranolol; en una persona se ha descrito la presentación de un bloqueo cardíaco completo.
- INSULINA y otros ANTIDIABETICOS ORALES. El propranolol puede prolongar los efectos hipoglucémicos de estos fármacos.
- LIDOCAÍNA. La depuración de ésta puede ser impedida por el propranolol.
- METIMAZOL, PROPILTIOURACILO. Puede ser necesario disminuir la dosis de propranolol cuando se inicia el tratamiento.
- FENOTIACÍNICOS. Pueden aumentar el riesgo de hipotensión.
- RESERPINA. Puede tener efectos aditivos con el propranolol.
- SUCCINILCOLINA, TUBOCURARINA. Sus efectos pueden verse favorecidos con el uso conjunto de propranolol.
- SIMPATICOMIMÉTICOS (metaproterenol, terbutalina, efectos beta de la epinefrina, fenilpropanolamina, etc.). Pueden tener sus acciones bloqueadas por el propranolol.
- **TEOFILINA**. Los efectos de la teofilina (broncodilatación) pueden ser bloqueados por el propranolol.
- HORMONAS TIROIDEAS. Pueden disminuir los efectos de los beta-bloqueantes.

Posologías

CANINOS:

- a) Para arritmias cardíacas susceptibles: 0,02 mgkg IV lenta (hasta un máximo de 1 mg/kg). La dosis inicial por vía oral es 0,1-0,2 mg/kg cada 8 horas para luego aumentar hasta un máximo de 1,5 mg/kg cada 8 horas (Ware, 2000).
- b) Como beta-bloqueante en el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca: 0,1-0,2 mg/kg oral cada 8 horas (comenzar con dosis inferior y titular) (Fox, 2003a).

 c) Para las fobias a ruidos fuertes: 5-40 mg/perro cada 8 horas (Crowell-Davis, 1999).

FELINOS:

- a) Para arritmias cardíacas susceptibles: 0,02 mg/kg IV lenta (hasta un máximo de 1 mg/kg). La dosis total oral es 2,5 mg/gato (hasta 10 mg) cada 8-12 horas (Ware, 2000).
- b) Para las arritmias cardíacas susceptibles: 0,02 mg/kg IV dado en 1 minuto; se puede repetir hasta un máximo de 4 aplicaciones, según sea necesario, basándose en la respuesta clínica (Cote, 2004).
- c) Como beta-bloqueante en el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca: 2,5-10 mg (dosis total) oral cada 8 horas (comenzar con dosis inferior y titular) (Fox, 2003a).
- d) Para el tratamiento adyuvante de la hipertensión: 2,5-5 mg (dosis total) oral cada 8-12 horas (Sparkes, 2003b).
- e) Para el tratamiento adyuvante (para controlar los efectos neuromusculares y cardiovasculares) del hipertiroidismo felino: 2 mg/kg (6,25 mg/gato) 1 vez por día (Behrend, 1999).
- f) Para las fobias a ruidos fuertes: 0,25 mg/kg, según sea necesario (Crowell-Davis, 1999).

HURONES

Para la cardiomiopatía hipertrófica: 0,5-2 mg/kg oral o SC 1-2 veces por día (Williams, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)

- a) Para la taquicardia ventricular: 0,05-0,16 mg/kg IV. Nota: los efectos inotrópico y cronotrópico negativos pueden ser indeseables (Mogg, 1999).
- b) Para la taquicardia ventricular: 0,03-0,15 mg/kg IV o 0,3-0,7 mg/kg oral cada 8 horas. Se considera que no es tan efectivo como la lidocaína; disminuye la frecuencia ventricular, aun cuando no se restablezca el ritmo sinusal. Los efectos tóxicos incluyen bradicardia, bloqueo AV, efectos proarrítmicos e inotrópicos negativos e hipotensión. Usar con cuidado en animales con enfermedades de las vías aéreas (broncoconstricción) (Kimberley y McGurway, 2006).
- c) Oral: días 1 y 2: 175 mg 3 veces por día; días 3 y 4: 275 mg 3 veces por día; días 5 y 6: 350 mg 3 veces por día.

 Intravenoso: días 1 y 2: 25 mg 2 veces por día; días 3 y 4: 50 mg 2 veces por día; días 5 y 6: 75 mg 2 veces por día (Hilwig, 1987).

Controles

- Electrocardiograma.
- Toxicidad (véanse Efectos adversos y Sobredosificación).
- Presión sanguínea (si se administra por vía IV).

Información al cliente

- Para ser efectivo, el animal debe recibir todas las dosis tal como fueron prescritas.
- Notificar al veterinario si el animal manifiesta letargia o intolerancia al ejercicio, comienza a ventilar con dificultad, desarrolla acortamiento de los movimientos ventilatorios o tose, o presenta cambios en la conducta o la actitud.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de propranolol, un beta-bloqueante inespecífico es un polvo blanco (o casi), inodoro y con sabor amargo, con un pK_a de 9,45 y un punto de fusión de unos 161 °C. Un gramo de pro-

pranolol es soluble en, aproximadamente, 20 ml de agua o alcohol. A un pH 4,5, las soluciones de propranolol fluorescen. Las soluciones inyectables disponibles en el comercio están ajustadas con ácido cítirico a un pH de 2,8-3,5.

El propranolol también puede ser conocido como: AY-64043, ICI-45520 y NSC-91523, propranololi hydrochloridum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Todas las preparaciones con propranolol deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegidas de la acción de la luz. Las soluciones con propranolol se descompondrán rápidamente a pH alcalino. El producto inyectable es físicamente compatible con dextrosa al 5% en agua, cloruro de sodio al 0,9% o solución lactada de Ringer. También es físicamente compatible con clorhidrato de dobutamina, clorhidrato de verapamilo y clorhidrato de benzquinamida.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Propranolol, clorhidrato de (tabletas): 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg y 90 mg; *Inderal*® (Wyeth-Ayerst); genérico; (Rx).

Popranolol, clorhidrato de (cápsulas de liberación extendida/sostenida): 60 mg, 80 mg, 120 mg y 160 mg; *Inderal*® *LA* (Wyeth-Ayerst); *InnoPran*®XL (Reliant); genérico; (Rx).

Propranolol (inyectable): 1 mg/ml en ampollas o frascos de 1 ml; *Inderal*® (Wyeth-Ayerst); genérico; (Rx).

Propranolol (solución oral): 4 mg/ml y 8 mg/ml en 500 ml y UD con 5 ml, y concentrado de 80 mg/ml en 30 ml; *Propranolol Intensol®* y *Propranolol HCl®* (Roxane); (Rx).

Además, hay productos combinados a dosis fija que contienen propranolol e hidroxiclorotiacida para el tratamiento de la hipertensión en las personas.

Prostaglandina F_{2a} — véase Dinoprost trometamina

PROTAMINA, SULFATO DE

ANTÍDOTO (DE LA HEPARINA)

Consideraciones al recetar

- ▶ Es una proteína que forma un complejo con la heparina (tratamiento de la sobredosis); también puede ser útil para la intoxicación con helecho (Pteridium spp).
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a la protamina.
- ▶ Efectos adversos: si se lo inyecta IV demasiado rápido: hipotensión aguda, bradicardia, hipertensión pulmonar y disnea; es posible el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad.
- De Controlar el efecto "rebote" de la heparina.

Usos/Indicaciones

La protamina es usada en todas las especies para el tratamiento de la sobredosis de heparina cuando se presenta una hemorragia significativa. Si bien la protamina neutralizará los efectos antitrombina de las heparinas de bajo peso molecular (por ej., dalteparina o enoxaparina), no inhibe por completo la actividad anti-Xa de éstas. Sin embargo, estudios en animales de laboratorio demostraron que mejora el sangrado microvascular asociado con la sobredosis de heparina de bajo peso molecular. Se ha sugerido el uso de la protamina para la intoxicación con helecho (*Pteridum* spp) en los rumiantes (véase Posologías).

Farmacología/Acciones

La protamina es una base fuerte, mientras que la heparina es muy ácida. El complejo protamina-heparina forma una sal estable inactiva. La protamina tiene actividad anticoagulante intrínseca, pero este efecto es muy débil y rara vez causa problemas.

Farmacocinética

Después de la inyección IV, la protamina se une a la heparina dentro de los siguientes 5 minutos. El destino metabólico exacto para el complejo protamina-heparina no es conocido, pero hay evidencia de que éste es metabolizado y/o degradado en parte por la fibrinolisina, liberando de esta forma a la heparina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La protamina está contraindicada en pacientes que han demostrado hipersensibilidad o intolerancia a la droga en el pasado.

Efectos adversos

Si el sulfato de protamina se inyecta por vía IV demasiado rápido puede producir hipotensión aguda, bradicardia, hipertensión pulmonar y disnea. Por lo general, estos efectos están ausentes o son mínimos cuando la droga es administrada lentamente (en 1-3 minutos). También se han documentado reacciones de hipersensibilidad.

Se ha registrado un efecto de "rebote" de la heparina que produce anticoagulación y sangrado varias horas después de que la heparina ha sido aparentemente neutralizada. Esto puede deberse a la liberación de heparina desde los compartimientos extravasculares o desde el complejo protamina-heparina.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si esta droga se excreta en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Debido a que la protamina tiene una actividad anticoagulante inherente, su sobredosis puede producir, en teoría, hemorragia; sin embargo, en un estudio llevado a cabo en personas, una sobredosis de 600-800 mg sólo produjo leves efectos transitorios sobre la coagulación. La DL_{50} de la protamina en ratones es $100~\mathrm{mg/kg}$.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio No se encontró ninguna.

Posologías

- **CANINOS Y FELINOS** (y presumiblemente otras especies): Para la sobredosis de heparina
 - a) Dar 1-1,5 mg de sulfato de protamina para antagonizar

- cada mg (≈100 U) de heparina por vía IV lenta. Reducir la dosis a medida que aumenta el tiempo entre la administración de la heparina y el comienzo del tratamiento (después de los 30 minutos dar sólo 0,5 mg) (Bailey, 1986a).
- b) Administrar 1 mg de protamina por cada 100 U de heparina a ser inactivada. Disminuir la dosis de protamina en un 50% por cada 30 minutos que pasan desde que la heparina fue administrada (nota de Plumb: esto puede ser inefectivo si la heparina ha sido administrada por vía SC profunda). Dar por vía IV lenta, a una velocidad no superior a 50 mg en 10 minutos (Adams, 1988b).

BOVINOS.

Para la intoxicación con helecho (Pteridium spp):

a) En combinación con sangre entera (2,25-4,5 L), dar 10 ml de sulfato de protamina al 1% IV (Osweiler y Ruhr, 1986).

Controle

■ Véase la monografía Heparina.

Información al cliente

Sólo debe ser usado en un ambiente en el que se puedan realizar los controles apropiados.

Química/Sinónimos

Las protaminas son proteínas catiónicas simples de bajo peso molecular que se presentan naturalmente en el esperma de peces. El sulfato de protamina disponible en el comercio es producido a partir de la protamina obtenida del esperma o los testículos maduros del salmón (o especies relacionadas). Se presenta como un polvo amorfo o cristalino, fino, blanco-blanquecino que es escasamente soluble en agua y muy poco soluble en alcohol. El producto inyectable está disponible en una solución preparada con pH 6-7 o como polvo liofilizado con pH 6,5-7,5 una vez reconstituido.

El sulfato de protamina también puede ser conocido como: protamini sulfas, *Prosulf*® o *Prota*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para inyección debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C) y el líquido inyectable debe mantenerse en la heladera (2-8 °C); evitar el congelamiento. Sin embargo, la solución inyectable es estable a temperatura ambiente durante al menos 2 semanas. El polvo para inyección debe ser usado de inmediato si es reconstituido con agua estéril para inyección, y dentro de las 72 horas si se reconstituye con agua bacteriostática para inyección.

Se recomienda usar dextrosa al 5% en agua o solución salina normal para realizar las infusiones con sulfato de protamina. La cimetidina y el verapamilo son físicamente **compatibles** con el sulfato de protamina para inyección.

Formulación/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Protamina, sulfato de (inyectable): 10 mg/ml libre de conservantes en frascos de 5 ml y 25 ml; genérico; (Rx).

PSYLLIUM MUCILOIDE HIDROFÍLICO

Metamucil®, Equi-Psyllium®

LAXANTE/ANTIDIARREICO FORMADOR DE VOLUMEN

Consideraciones al recetar

- Agente formador de volumen usado para el tratamiento y la prevención de los cólicos por arena en los caballos, como laxante, y para aumentar la consistencia de las heces en pacientes con diarrea crónica y acuosa.
- Contraindicaciones: conejos. Cuando se requiere una rápida evacuación del intestino o cuando se presenta obstrucción intestinal o impactación fecal.
- ▶ Efectos adversos: flatulencia; si se da insuficiente cantidad de líquido, aumenta la posibilidad de obstrucción esofágica o intestinal.

Usos/Indicaciones

Los laxantes formadores de volumen son usados en aquellos pacientes en los que la constipación es resultado de una escasa fibra en la dieta o cuando los esfuerzos para defecar pueden ser perjudiciales. El psyllium es considerado el laxante de elección para el tratamiento y la prevención de los cólicos por arena en los caballos.

También ha sido empleado para aumentar la consistencia de las heces en los pacientes con diarrea acuosa crónica. La cantidad total de agua en las heces permanece sin cambio.

Farmacología/Acciones

Al hincharse con la absorción de agua, el psyllium aumenta el volumen en el intestino y se cree que induce la peristalsis y disminuye el tiempo de tránsito intestinal. En el tratamiento del cólico por arena en los caballos, se piensa que el psyllium ayuda a recolectar la arena y a lubricar su pasaje a través del tracto gastrointestinal.

Farmacocinética

El psyllium no es es absorbido cuando se lo administra por vía oral. La acción laxante puede demorar 72 horas en producirse.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los laxantes formadores de volumen no deben ser usados cuando se requiere una rápida evacuación intestinal, o cuando se ha desarrollado una impactación fecal (no están pasando heces) o una obstrucción intestinal. No se recomienda el uso de productos con psyllium en conejos, ya que pueden dañar la mucosa intestinal y causar bloqueos.

Efectos adversos

A excepción de una mayor flatulencia, el psyllium rara vez produce alguna reacción adversa, si se suministra una adecuada cantidad de agua o el paciente dispone de un adecuado volumen de líquido. Si se da insuficiente cantidad de líquido, aumenta la posibilidad de obstrucción esofágica o intestinal.

Seguridad en reproducción y lactancia

Debido a que no hay una apreciable absorción del psyllium

desde el intestino, su uso debería ser seguro en los animales preñados. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

La administración de psyllium debería ser segura en los animales en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Si se administra suficiente cantidad de líquido, la sobredosis con psyllium sólo debería causar una mayor cantidad de materia fecal o heces más blandas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo psyllium, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ASPIRINA (y otros SALICILATOS). Existe la posibilidad de que el psyllium se fije a estos y reduzca su absorción, si se dan al mismo tiempo; si es posible, separar la administración por 3 horas o más.
- DIGOXINA. Existe la posibilidad de que el psyllium se fije a ella y reduzca su absorción, si se dan al mismo tiempo; si es posible, separar la administración de ambos por 3 horas o más.
- NITROFURANTOÍNA. Existe la posibilidad de que el psyllium se fije a ella y reduzca su absorción, si se dan al mismo tiempo; si es posible, separar la adminsitración de ambos productos por 3 o más horas.

Posologías

CANINOS:

- a) Para el tratamiento de la diarrea idiopática crónica del intestino grueso usando *Metamucil*®: la dosis media es 2 cucharadas soperas (1,33 g/kg/día; rango: 0,32-4,9 g/kg/día) por día agregadas a una dieta de alta digestibilidad, como *Hill's i/d*® (Leib, 2004a; Leib, 2005).
- b) Para aumentar el contenido de fibra en los perros con colitis crónica: agregar 1-2 cucharadas soperas (15-30 ml) por cada 25 kg, a la dieta regular del animal (Jergens, 2007).
- c) Una cucharada de té a 2 cucharadas soperas mezcladas con el alimento, cada 12 horas (McConnell y Hughey, 1987).

FELINOS:

- a) Para la constipación crónica: 1-4 cucharadas de té por comida, agregadas a la dieta comercial enlatada para gato.
 Asegurarse de que el animal esté apropiadamente hidratado (Washabau, 2001).
- b) Para el tratamiento adyuvante del megacolon felino: 1-4 cucharadas de té mezcladas con el alimento, cada 12-24 horas (Scherk, 2003b).

EQUINOS:

a) Para el tratamiento del cólico por arena: 0,5 kg en 6-8 L de agua, administrados por sonda gástrica. Mezclar con el agua justo antes de ser administrados de manera ideal, en el momento en que el producto está siendo impulsado por la sonda. Se puede repetir cuantas veces sea necesario, en la medida que el caballo siga evidenciando pasa-

je de materia fecal y el líquido no se acumule en el estómago. Después del tratamiento inicial, se puede agregar hasta 125 g a cada comida; lo mejor es mezclarlo con los granos o el alimento fresco. El agua debe estar disponible (Calahan, 1987).

b) Para las impactaciones de arena: 237 ml de agua a través de una sonda nasogástrica cada 24 horas (Blikslager, 2006a).

Controles

- Consistencia de las heces.
- Frecuencia de defecación.

Información al cliente

- Contactar con el veterinario si el paciente comienza a vomitar.
- Asegurarse de que el animal tenga libre acceso al agua.

Química/Sinónimos

El psyllium es obtenido a partir de las semillas maduras de una variedad de Plantago spp. La cobertura de las semillas tiene un alto contenido en hemicelulosa mucílaga que absorbe agua y se hincha en presencia de ésta.

El psyllium también se conoce como Metamucil®; hay muchas otras marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos con psyllium deben ser almacenados en envases herméticos, protegidos de la humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Equine Enteric Colloid® (Techmix); EquiPhar® Sweet Psyllium (Vedco); (no para caballos destinados a consumo); Sandclear® (Farnam), Anipsyll® Powder (AHC), Purepsyll® Power (AHC), Vita-Flex Sand Relief® (Vita-lex), Equa Aid Psyllium (Equi Aid); (productos de venta libre). Los productos pueden estar disponibles en paquetes con 450 g, 795 g, 1,6 kg, 4,5 kg y 13,5 kg, y están aprobados para su uso en caballos.

Vetasyl Fiber Tablets for Cats® 500 mg y 1000 mg en envases con 60 y 180 tabletas; (Virbac) (producto de venta libre). También contiene extracto de malta de cebada en polvo, acacia y tiamina.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hay muchos productos aprobados para uso humano con psyllium; la mayoría contiene aproximadamente 3,4 g de psyllium por cada cucharada de té. La forma de dosificación de los productos que contienen azúcar puede ser diferente a la de aquellos que no la contienen.

QUINACRINA, CLORHIDRATO DE

ANTIPROTOZOÁRICO

Consideraciones al recetar

- Antiprotozoárico que puede ser útil para el tratamiento de la giardiasis, la leishmaniasis y la coccidiosis. Puede mejorar los signos clínicos asociados con la infección con giardias pero no elimina la infección.
- Contraindicaciones: son posibles en caso de disfunción hepática o preñez.
- ▶ Efectos adversos: coloración amarillenta de la piel y la orina (no tiene importancia clínica); gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea), conducta anormal ("cazar moscas", agitación), prurito y fiebre. Podría manifestarse hipersensibilidad, hepatopatía, anemia aplásica, edema corneal y retinopatía.
- ▶ La disponibilidad es un problema.
- ▶ Puede ser teratógeno.
- Dar con las comidas; tener líquido disponible.

Usos/Indicaciones

Si bien la quinacrina tiene actividad contra varios protozoarios y helmintos, su uso para todos éstos, excepto para *Giardia* y *Trichomonas*, ha sido reemplazado por otros agentes más seguros y más efectivos. En las personas, la quinacrina puede ser usada en el tratamiento del lupus eritematoso discoide leve a moderado, transcervicalmente como un agente esterilizante, o en forma de polvo como agente esclerosante intrapleural.

Farmacología/Acciones

El mecanismo de acción de la quinacrina para su actividad antiprotozoárica contra *Giardia* no es comprendido; sin embargo, se fija al ADN por intercalación al par de bases adyacentes, inhibiendo de esta forma la transcripción y la translocación del ARN. Además, la quinacrina interfiere con el transporte electrónico e inhibe la oxidación del succinato y la colinestearasa. La quinacrina se une a las núcleoproteínas que (en las personas, al menos) pueden suprimir el factor de células de lupus eritematoso.

Farmacocinética

La quinacrina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal o después de la administración intrapleural. Se distribuye por todo el cuerpo, pero los niveles en el líquido cefalorraquídeo son apenas el 1-5% de aquellos encontrados en el plasma. La droga se concentra en hígado, bazo, pulmones y suprarrenales. En las personas, tiene una afinidad relativamente alta por las proteínas plasmáticas (80-90%). Atraviesa la placenta, pero sólo ingresa en la leche materna en pequeñas cantidades.

La quinacrina se elimina muy lentamente (la vida media en las personas es 5-14 días). Se metaboliza con lentitud, pero es principalmente excretada por los riñones; la acidificación de la orina aumentará algo la excreción renal. Se pueden detectar cantidades significativas en la orina hasta 2 meses después de haber suspendido la administración de la droga.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En las personas, la quinacrina presenta una contraindicación relativa en pacientes con desórdenes psicóticos, psoriasis o porfiria, ya que puede exacerbar estas condiciones. La relevancia en veterinaria es desconocida. La droga debe ser usada con extrema cautela en los pacientes con disfunción hepática.

Efectos adversos

En los pequeños animales, puede observarse una coloración amarillenta de la piel y la orina, pero ésta no tiene importancia clínica (no indica ictericia). Además, se ha observado el desarrollo de alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea), conductas anormales ("cazar moscas", agitación), prurito y fiebre.

Es posible el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad, hepatopatía, anemia aplásica, edema corneal y retinopatía (todas descritas en las personas con muy poca frecuencia de presentación, principalmente con el uso de altas dosis por tiempo prolongado).

Seguridad en reproducción y lactancia

La quinacrina atraviesa la placenta y ha sido implicada como causa de un caso de agenesia renal e hidrocefalia en un niño. En altas dosis, ha provocado un aumento de la tasa de muerte fetal en las ratas. Contraponer los beneficios y los riesgos cuando se considere usar este agente en animales preñados.

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede ser importante, dependiendo de la dosis. En las personas, una dosis tan baja como 6,8 g (administrada intraduodenalmente) causó la muerte. Los signos clínicos asociados con toxicidad aguda son excitación neurológica (incluyendo convulsiones), alteraciones gastrointestinales, colapso vascular y arritmias cardíacas. El tratamiento consiste en aplicar protocolos de vaciamiento intestinal y terapia de sosten y sintomática. La acidificación urinaria con cloruro de amonio y la diuresis forzada (con fluidoterapia adecuada) pueden ser beneficiosas para aumentar la excreción urinaria de la droga.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo clorhidrato de quinacrina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ALCOHOL. La quinacrina puede causar una "reacción disulfiram" si se la usa junto con alcohol.

- DROGAS HEPATOTÓXICAS. La quinacrina se concentra en el hígado y debe ser usada con cautela con drogas hepatotóxicas (se desconoce la importancia clínica de tal respuesta).
- PRIMAQUINA. La quinacrina aumenta la toxicidad de la primaquina (en general, no es usada en medicina veterinaria) y no se deben usar ambas drogas en forma simultánea.

Consideraciones de laboratorio

Cuando la orina es ácida, la quinacrina puede causar un cambio de color hacia el amarillo fuerte. Al provocar una interferencia por fluorescencia, la quinacrina puede ocasionar falsas elevaciones de los valores plasmáticos y urinarios del cortisol.

Posologias

CANINOS:

Como droga de segunda elección en el tratamiento contra *Giardia* u otros protozoarios susceptibles:

- a) 6,6 mg/kg oral cada 12 horas durante 5 días (Papich, 1992; Scherding y Johnson, 1994; Blagburn, 2003b; Blagburn, 2005a).
- b) 9 mg/kg oral cada 24 horas durante 6 días (Lappin, 2006b).

FELINOS:

- a) Giardiasis: 9 mg/kg oral 1 vez por día, durante 6 días; coccidiosis: 10 mg/kg oral 1 vez por día, durante 5 días (Blagburn, 2003b; Blagburn, 2005a).
- b) Giardiasis: 11 mg/kg oral cada 24 horas, durante 12 días (Lappin, 2006b).
- c) Coccidiosis: 10 mg/kg oral 1 vez por día, durante 5 días (Greene y Watson, 1998).

REPTILES:

a) Para infecciones por hemoprotozoarios: 19-100 mg/kg oral cada 48 horas (día por medio), durante 2-3 semanas (de la Navarre, 2003b).

Controles

- Eficacia (exámenes de materia fecal, reducción de la diarrea).
- Efectos adversos.

Información al cliente

- La quinacrina debe ser preferiblemente administrada después de las comidas con gran cantidad de agua disponible.
- Asegurarse de que los clientes comprendan la importancia de seguir las instrucciones y estar atentos por posibles efectos adversos.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de quinacrina, un antihelmíntico sintético derivado de la acridina, se presenta como un polvo cristalino inodoro y amarillo brillante, con gusto amargo. Es escasamente soluble en agua,

El clorhidrato de quinacrina también puede ser conocido como clorhidrato de mepacrina.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas en envases herméticos resistentes a la acción de la luz, a temperatura ambiente. La quinacrina no es estable en solución por ningún período de tiempo; sin embargo, puede ser molida y mezclada con alimento para enmascarar su sabor amargo.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

En la actualidad no hay productos con quinacrina que se comercialicen en los EE.UU. Puede estar disponible en farmacias magistrales.

QUINIDINA, GLUCONATO DE QUINIDINA, POLIGALACTURONATO DE QUINIDINA, SULFATO DE

Quinidex®

ANTIARRÍTMICO

Consideraciones al recetar

- Agente antiarrítmico usado en los pequeños animales y los caballos.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad, miastenia gravis; bloqueo AV completo con marcapasos de unión AV o idioventricular; defectos en la conducción intraventricular; intoxicación digitálica con arritmias asociadas o desórdenes de conducción AV; impulsos ectópicos aberrantes; o ritmo anormal secundario a mecanismos de escape.
- Cautela extrema: ante cualquier forma de bloqueo AV o cualquier signo clínico de intoxicación con digitálicos.
- Cautela: hipopotasemias no corregida, hipoxia y desórdenes o desequilibrios ácido-base; insuficiencia hepática o renal.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: efectos gastrointestinales, debilidad, hipotensión (en especial cuando se administra por vía IV rápida), inotropismo negativo, ensanchamiento del complejo QRS o los intervalos QT, bloqueo AV e hipotensión por taquicardia ventricular multiforme. CABALLOS: inapetencia, depresión, edema de la mucosa nasal, ataxia, diarrea, cólico, hipotensión y, rara vez, laminitis, parafimosis y desarrollo de urticaria y ronchas; arritmias cardíacas que incluyen bloqueo AV, colapso circulatorio y muerte súbita.
- ▶ Considerar el control de los niveles sanguíneos.
- Administrar la droga a intervalos regulares durante el día y la noche.
- ▶ El malestar gastrointestinal puede ser disminuido si se administra con comida.
- ▶ No permitir que el animal mastique o desintegre los productos orales de liberación sostenida.
- ▶ Muchas interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La quinidina es usada en los pequeños animales o los equinos para el tratamiento de las arritmias ventriculares (contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular), la taquicardia supraventricular refractaria y las arritmias supraventriculares asociadas con anomalías de conducción en el sindrome de Wolff-Parkinson-White. El uso a largo plazo de la quinidina para el control de las arritmias ventriculares y la taquicardia supraventricular en los

perros ha disminuido con los años, ya que otras drogas parecen ser más efectivas. Es aún empleada en perros y caballos para convertir la fibrilación atrial a ritmo sinusal. La administración oral no suele ser usada en los gatos.

Farmacología/Acciones

La quinidina, un antiarrítmico clase 1A, tiene efectos similares a los de la procainamida. Deprime la excitabilidad miocárdica, la velocidad de conducción y la contractilidad. La quinidina prolonga el período refractario efectivo, lo que impide el fenómeno de reentrada y aumenta el tiempo de conducción. También posee actividad anticolinérgica, la que disminuye el tono vagal y puede facilitar la conducción AV.

Farmacocinética

Después de la administración oral, las sales de quinidina son casi completamente absorbidas desde el tracto gastrointestinal; sin embargo, la cantidad real que alcanza la circulación sistémica es reducida debido al efecto de primer paso en el hígado. Las formulaciones de liberación extendida con sulfato y gluconato de quinidina, así como también las tabletas con poligalacturonato, son absorbidas más lentamente que las tabletas y las cápsulas convencionales.

La quinidina se distribuye con rapidez por todos los tejidos corporales, excepto el cerebro. La tasa de unión a las proteínas varía entre 82-92 %. El volumen de distribución registrado para varias especies es: caballo = 15,1 L/kg; bovinos = 3,8 L/kg; perros = 2,9 L7kg; gatos = 2,2 L/kg. La quinidina es distribuida hacia la leche y cruza la placenta.

La quinidina es metabolizada en el hígado, principalmente por hidroxilación. Aproximadamente el 20% de la dosis puede ser excretada sin cambios por orina dentro de las 24 horas después de la administración. La vida media sérica registrada en varias especies es: caballos \approx 8,1 horas; bovinos \approx 2,3 horas; perros \approx 5,6 horas; gatos \approx 1,9 horas; porcinos \approx 5,5 horas; cabras \approx 0,9 horas. La orina ácida (pH <6) puede aumentar la excreción renal de la quinidina y disminuir su vida media sérica.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Por lo general, la quinidina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad previa a la droga; miastenia gravis; bloqueo AV completo con marcapasos de unión AV o idioventricular; defectos de conducción intraventricular (en especial con un ensanchamiento pronunciado del complejo QRS); intoxicación digitálica con arritmias o desórdenes de la conducción AV asociados; impulsos ectópicos aberrantes; o ritmo anormal secundario a mecanismos de escape. Debe ser administrada con extremo cuidado, si es que hay que usarla, ante cualquier forma de bloqueo AV o cualquier signo clínico de intoxicación digitálica.

La quinidina debe ser usada con precaución en los pacientes con hipopotasemia no corregida, hipoxia, y desórdenes o desequilibrios ácido-base. Utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ya que puede producirse acúmulo de la droga.

Efectos adversos

En los perros, los efectos gastrointestinales pueden incluir anorexia, vómitos o diarrea. Los efectos relacionados con el sistema cardiovascular pueden incluir debilidad, hipotensión (en especial cuando se administra por vía IV demasiado rápido), inotropismo negativo, ensanchamiento del complejo QRS y los intervalos QT, bloqueo AV y taquicardia ventricular multiforme.

Después de la administración de quinidina, la mayoría de los caballos pueden exhibir inapetencia y depresión, pero esto no necesariamente indica toxicidad. Los signos de intoxicación incluyen edematización de la mucosa nasal, ataxia, diarrea, cólico, hipotensión y, rara vez, laminitis, parafimosis y desarrollo de urticaria y ronchas. La urticaria y la obstrucción del tracto respiratorio superior pueden ser tratados suspendiendo la administración de la droga e iniciando corticoterapia, si es necesario. Si la obstrucción persiste, puede ser necesaria la colocación de una sonda nasotraqueal o la realización de una traqueostomía. Los caballos pueden desarrollar arritmias cardíacas incluyendo bloqueo AV, colapso circulatorio y muerte súbita.

Los pacientes que exhiben signos de intoxicación o falta de respuesta pueden ser candidatos para el control sérico terapéutico. Se piensa que el rango terapéutico es 2,5-5 µg/ml en los perros. Por lo general, no se observan efectos tóxicos, a menos que los niveles sean superiores a 10 µg/ml.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la quinidina fue clasificada dentro del grupo B (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

La quinidina es excretada en la leche materna, con una relación leche:suero de aproximadamente 0,71. Usar con cuidado cuando la quinidina es administrada en pacientes en lactación. La Academia Americana de Pediatría considera que la quinidina es compatible con la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosis son: depresión, hipotensión, letargia, confusión, convulsiones, vómitos, diarrea y oliguria. Los signos cardíacos pueden incluir depresión de la automaticidad y la conducción, o presentación de taquiarritmias. Los efectos neurológicos centrales son, a menudo, demorados después del inicio de los efectos cardiovasculares, pero pueden persistir una vez resueltos estos últimos.

En caso de una ingestión oral reciente, el vaciamiento intestinal y la administración de carbón activado pueden ser beneficiosos para extraer cualquier remanente no absorbido de la droga. El suministro de líquidos IV, junto con metaraminol o norepinefrina, puede ser considerado para el tratamiento de la hipotensión. Se puede usar una infusión IV de 1/6 mol de lactato sódico en un intento por reducir los efectos cardiotóxicos de la quinidina. La diuresis forzada por medio de la administración de líquidos y diuréticos, junto con la reducción del pH urinario, pueden aumentar la excreción renal de la droga. Puede ser necesaria la colocación transitoria de un marcapasos cuando ocurren graves bloqueos AV. La hemodiálisis extraerá con efectividad la quinidina, pero la diálisis peritoneal no lo hará.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo quinidina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMIODARONA. Puede aumentar significativamente los niveles de quinidina.
- ANTIÁCIDOS. Pueden demorar la absorción de la droga dada por vía oral; separar la administración de ambas drogas.
- AGENTES ANTIARRÍTMICOS. Usar con cautela con otros antiarrítmicos, ya que pueden ocurrir efectos cardiotóxicos aditivos u otros efectos tóxicos.
- AGENTES ANTICOLINESTERASA (por ej., piridostigmina, neostigmina). La quinidina puede antagonizar los efectos de los agentes anticolinesterasa en los pacientes con miastenia gravis.
- CIMETIDINA. La cimetidina puede aumentar los niveles de quinidina al inhibir las enzimas microsomales hepáticas.
- CLARITROMICINA. Aumenta el riesgo de la taquicardia ventricular torsada de pointes.
- DIGOXINA. Los niveles de digoxina pueden aumentar en grado considerable en los pacientes estabilizados que comienzan a recibir quinidina. Algunos cardiólogos recomiendan disminuir la dosis de la digoxina en un 50% cuando se agrega quinidina. El control terapéutico de ambas drogas puede ser requerido en estos casos.
- DILTIAZEM. Posible disminución de la depuración; aumento de la vida media de eliminación de la quinidina.
- AGENTES HIPOTENSORES. La quinidina puede potenciar los efectos de otras drogas hipotensoras.
- KETOCONAZOL. Puede reducir el metabolismo de la quinidina.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES. La quinidina puede aumentar el bloqueo neuromuscular de drogas como la succinilcolina, la tubocurarina o el atracurio.
- FENOBARBITAL, FENITOÍNA. Pueden inducir las enzimas hepáticas que metabolizan la quinidina, reduciendo así la vida media sérica de ésta en un 50%.
- FENOTIACINAS. Se pueden ver efectos cardiodepresores aditivos.
- RESERPINA. Se pueden ver efectos cardiodepresores aditivos.
- RIFAMPINA. Puede inducir las enzimas hepáticas que metabolizan la quinidina, reduciendo así la vida media sérica de ésta en un 50%.
- ACIDIFICANTES URINARIOS (por ej., metionina, cloruro de amonio). Las drogas que acidifican la orina pueden aumentar la excreción de quinidina y disminuyen sus niveles séricos.
- ALCALINIZANTES URINARIOS (inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos derivados de las tiacidas, bicarbonato de sodio, antiácidos, etc.). Las drogas que alcalinizan la orina pueden disminuir la excreción de quinidina, prolongando su vida media.
- VERAPAMILO. Posible disminución de la depuración; aumento de la vida media de eliminación de la quinidina; incremento del riesgo de toxicidad.
- WARFARINA. Los anticoagulantes cumarínicos con quinidina pueden aumentar la posibilidad de problemas de sangrado.

Posologías

CANINOS:

- a) Para las contracciones ventriculares prematuras o la taquicardia ventricular;
 - Gluconato de quinidina: 6,6-22 mg/kg IM cada 2-4 horas o cada 8-12 horas, oral (formulación demorada).
 - Sulfato de quinidina: 6,6-22 mg/kg oral cada 6-8 horas; puede ser dado en un comienzo cada 2 horas como dosis de ataque, hasta que la arritmia sea controlada o la toxicidad sea inducida (Ettinger, 1989).

- b) 6-20 mg/kg IM cada 6 horas (dosis de ataque 14-20 mg/kg);
 6-16 mg/kg oral cada 6 horas; preparaciones orales con acción sostenida: 8-20 mg/kg oral cada 8 horas (Ware, 2000).
- c) 6-16 mg/kg oral o IM cada 6 horas (cada 8 horas con los productos de liberación sostenida) (Fox, 2003a).
- d) Para la conversión de la fibrilación atrial a ritmo sinusal: en un comienzo intentar con gluconato de quinidina a 6-11 mg/kg IM cada 6 horas. La mayoría de los perros muestran la conversión en las primeras 24 horas de tratamiento. Si ocurre una rápida respuesta ventricular, se puede dar digoxina o un beta-bloqueante para enlentecer la velocidad de conducción a través del nódulo AV (Russell y Rush, 1995).

FELINOS:

a) 6-16 mg/kg IM u oral cada 8 horas (Ware, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

antiarrítmicos específicos.

- a) Para la fibrilación atrial sin signos de insuficiencia cardíaca: mantener al caballo tranquilo durante el estadio de dosificación; controlar el trazado electrocardiográfico en forma continua o antes de administrar cada dosis. Para caballos con inicio reciente (<7 días) o que desarrollan fibrilación atrial durante la anestesia: gluconato de quinidina a 1,1-2,2 mg/kg IV cada 10 minutos hasta una dosis total de 8,8-11 mg/kg (o hasta la conversión o el desarrollo de toxicidad). Para los caballos que han tenido fibrilación atrial durante >7 días: dar sulfato de quinidina a 22 mg/kg por sonda nasogástrica cada 2 horas, hasta una dosis total de 88-132 mg/kg (o hasta la conversión o el desarrollo de toxicidad). Si esto no logra producir la conversión y si no hay signos de intoxicación evidentes, se puede continuar a 22 mg/kg oral cada 6 horas, otros 2-4 días más. Suspender la administración de la droga si la duración del QRS es >125% del valor basal. La taquicardia supraventricular rapida (>100 lati-
 - Para la taquicardia ventricular: gluconato de quinidina: 0,5-2,2 mg/kg en bolo IV cada 10 minutos hasta un total de 8,8-11 mg/kg (Mogg, 1999).

dos/minuto) o las arritmias ventriculares pueden necesitar

- b) Para la fibrilación atrial en un caballo sin insuficiencia car-
 - Dosificación oral (por sonda nasogástrica): dar sulfato de quinidina a 22 mg/kg oral por sonda nasogástrica cada 2 horas, hasta lograr la cardioversión, observar efectos tóxicos o haber dado 6 dosis. Si la fibrilación atrial permanece, continuar con la administración cada 6 horas, hasta lograr la cardioversión o ver efectos adversos.
 - Dosificación por vía IV alternativa: 0,5-2,2 mg/kg en bolo IV cada 5-10 minutos hasta efecto o hasta observar efectos adversos. La dosis máxima IV es 12 mg/kg. La conversión de la taquicardia ventricular ha ocurrido con una sola dosis de 0,5 mg/kg.
 - Controlar el trazado electrocardiográfico durante todo el tratamiento. La frecuencia cardíaca >80 latidos/minutos, el ensanchamiento del QRS >125% del valor basal o la presencia de complejos anormales son indicadores para suspender el tratamiento.
 - Los efectos tóxicos son variables. Los signos leves incluyen edema nasal y leve depresión. Los signos más graves incluyen ataxia notoria, hipotensión, cólico, diarrea, convulsio-

nes, taquicardia sostenida, síncope y muerte súbita. Los efectos adversos no necesariamente dependen de la dosis dada. La hipopotasemia aumenta el riesgo de padecer taquicardia ventricular torsada de pointes. El nivel terapéutico es 3-5 µg/ml (Kimberley y McGurrin, 2006).

c) Para la fibrilación atrial:

Dosificación oral (por sonda nasogástrica): dar sulfato de quinidina a 22 mg/kg oral a través de una sonda nasogástrica cada 2 horas, por 4-6 dosis, seguido si es necesario por la administración cada 6 horas para lograr la conversión. Retirar el alimento durante 12 horas previo al comienzo del tratamiento para asegurarse una máxima absorción oral. La quinidina se disuelve escasamente por lo que pueden ser necesarios 1-2 L de agua por cada administración. Pueden producirse úlceras orales si se intenta administrar la droga directamente en la boca. Si se manifiesta edema nasal o urticaria, suspender la administración de inmediato. La frecuencia cardíaca >100 latidos/minuto, el ensanchamiento del complejo QRS >125% del valor basal, las arritmias ventriculares o la presentación de complejos anormales son indicadores para la suspensión del tratamiento o para prolongar el intervalo de dosificación. Se sugiere controlar los niveles de la droga (Risberg, 2005).

Controles

- Trazado electrocardiográfico, en forma continua si es posible.
- Presión sanguínea, durante la administración IV.
- Signos clínicos de toxicidad (véanse Efectos adversos y Sobredosificación).
- Niveles séricos. Se cree que el nivel sérico terapéutico es 2-7 μg/ml. Los niveles superiores a 10 μg/ml son considerados tóxicos.

Información al cliente

- Los productos orales deben ser administrados a intervalos regulares durante todo el día y la noche. Las alteraciones gastrointestinales pueden ser disminuidas si la droga se administra con comida.
- No permitir que el animal mastique o desintegre las formulaciones orales de liberación sostenida.
- Notificar al veterinario si el estado de animal se deteriora o se presentan signos de toxicidad (por ej., vómitos, diarrea, debilidad, etc.).

Química/Sinónimos

Usado como antiarrítmico, la quinidina es un alcaloide obtenido o preparado a partir de la quinina (*Cinchona* spp) o plantas relacionadas. Es comercializada como tres sales por separado: gluconato, poligalacturonato o sulfato.

El gluconato de quinidina es un polvo blanco, inodoro y con sabor muy amargo. Es libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol. La formualción inyectable tiene un pH de 5,5-7.

El poligalacturonato de quinidina es un polvo amorfo, blanco cremoso, con sabor amargo. Es muy poco soluble en agua y libremente soluble en alcohol caliente al 40%.

El sulfato de quinidina se presenta como cristales blancos, finos, similares a agujas, inodoros, con sabor amargo y que pueden formar masas. Un gramo es soluble en aproximadamente 100 ml de agua o 10 ml de alcohol.

El gluconato de quinidina puede también ser conocido como: quinidinium gluconate, *Duraquin*®, *Quinaglute*®, *Quinalan*® o *Quinate*®.

El sulfato de quinidina se conoce, además, como chinidini sulfas, chinidinsulfate, chinidinum sulfuricum o quinidini sulfas; hay muchas marcas comerciales.

El poligalacturonato de quinidina también puede ser conocido como: Cardioquin®, Cardioquine®, Galactoquin®, Naticardina® o Neochinidin Ritmocor®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Todas las sales de quinidina se oscurecen con la acción de la luz (adquiriendo un tinte amarronado) y deben ser almacenadas en envases bien cerrados que las protejan de la acción de la luz. Usar sólo las soluciones inyectables de gluconato de quinidina que sean transparentes e incoloras

La solución inyectable de gluconato de quinidina suele ser administrada por vía IM pero se la puede dar también por vía IV lenta (1 ml/minuto). Se la puede diluir por medio del agregado de 10-40 ml de dextrosa al 5% en agua. El gluconato de quinidina es físicamente compatible con tosilato de bretilio, clorhidrato de cimetidina y clorhidrato de verapamilo. Es físicamente incompatible con álcalis y yoduros.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Quinidina, sulfato de (contiene 83% de alcaloide quinidina anhidra (tabletas): 200 mg y 300 mg; genérico; (Rx).

Quinidina, sulfato de (contiene 83% de alcaloide quinidina anhidra) (tabletas de liberación sostenida): 300 mg; genérico; (Rx).

Quinidina, gluconato de (tabletas de liberación sostenida): 324 mg; genérico; (Rx).

Quinidina, gluconato de (inyectable): 80 mg/ml (50 mg/ml de quinidina base) en frasco multidosis de 10 ml; genérico (Lilly); (Rx).

RAMIPRIL

Altace®, Vasotop®

INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor de la ECA usado principalmente como un vasodilatador para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o la hipertensión; puede ser beneficioso en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica o las nefropatías perdedoras de proteína.
- No hay tanta experiencia ni información disponible como respecto a otros inhibidores de la ECA (por ej., enalapril) en perros y gatos.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a los inhibidores de la ECA.
- ▶ Cuidado: preñez, pacientes con hiponatremia, insuficiencia coronaria o cerebrovascular, anormalidades hematológicas preexistentes o enfermedad vascular del colágeno (por ej., lupus eritematoso sistémico).
- ▶ Efectos adversos: parece ser bien tolerado tanto por perros como por gatos. Los efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea) son posibles; podría presentarse debilidad, hipotensión e hiperpotasemia.

Usos/Indicaciones

El ramipril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) de acción prolongada que puede ser útil para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o la hipertensión en perros y en gatos. Es un producto aprobado en el Reino Unido para tratar la insuficiencia cardíaca en perros. En los gatos, el ramipril ha sido usado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Un estudio reciente (MacDonald, Kittleson y col., 2006), el uso del ramipril no mostró ningún beneficio significativo en el tratamiento de gatos Maine Coon con cardiomiopatía hipertrófica sin insuficiencia cardíaca.

Al igual que otros inhibidores de la ECA, podría ser útil como terapia adyuvante en la insuficiencia renal crónica y las nefropatías perdedoras de proteína. En los perros con un deterioro moderado de la función renal (tal como el que podría encontrarse en la insuficiencia cardíaca congestiva), en apariencia, no hay necesidad de hacer un ajuste de la dosis de ramipril.

Farmacología/Acciones

El ramipril es una prodroga que tiene poca actividad farmacológica hasta que es convertida en ramiprilato. Este último impide la formación de angiotensina II (un potente vasoconstrictor) por competición con la angiotensina I por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Ésta tiene mucha mayor afinidad por el ramiprilato que por la angiotensina I. Debido a la disminución en

las concentraciones de angiotensina II, la secreción de aldosterona está reducida y la actividad de la renina plasmática está aumentada.

Los efectos cardiovasculares del ramiprilato en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva incluyen: disminución de la resistencia periférica total, la resistencia vascular pulmonar, las presiones arterial media y atrial derecha, y la presión capilar pulmonar en cuña (presión del atrio izquierdo) sin cambios o con disminución de la frecuencia cardíaca. También puede ocurrir aumento del índice cardíaco, el volumen minuto cardíaco, el volumen sistólico y la tolerancia al ejercicio. El flujo sanguíneo renal puede estar aumentado con pocos cambios en el flujo sanguíneo hepático. En los animales con enfermedad glomerular, es probable que los inhibidores de la ECA disminuyan la proteinuria y ayuden a preservar la función renal.

Farmacocinética

Después de la administración oral a perros, el ramipril es rápidamente convertido por desterificación a ramiprilato. La biodisponibilidad del ramiprilato después de una dosis de 0,25 mg/kg/día es de 6,7%, aproximadamente. A esta dosis, la actividad ECA nunca excede el 60%, tanto en perros sanos como en aquellos con disfunción renal inducida experimentalmente (con tasa de filtración glomerular reducida a 58%) (Lefebvre, Jeunesse y col., 2006).

Después de la administración oral en gatos, a dosis que variaron de 0,125 mg/kg hasta 1 mg/kg, 1 vez por día, durante 9 días, la concentración máxima de ramipril se produjo en 30 minutos. La droga es rápidamente convertida a su metabolito activo, el ramiprilato, el cual alcanza una concentración máxima en 1 hora posadministración. Dosis repetidas de 0,125 mg/kg inhibieron la actividad sérica de la ECA desde un 94% (como máximo) hasta un 55%, 24 horas luego de la administración. A la dosis de 1 mg/kg, la actividad de la ECA fue inhibida en un 97% como máximo y en un 83% 24 horas después de la administración (Coulet y Burgaud, 2002).

Cuando los gatos recibieron por vía oral ramipril rotulado en forma radioactiva, el 85-89% de la radioactividad fue recuperada en las heces. No está claro cuánto de este porcentaje representa droga no absorbida o droga madre/metabolitos absorbidos y posteriormente eliminados por heces. Aproximadamente el 10% de la droga administrada fue recuperada en la orina. La excreción del compuesto radio-rotulado fue completa 168 horas después de la administración.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El prospecto del producto que está autorizado en el Reino Unido para ser usado en perros (*Vasotop*®) indica que no debe ser empleado en casos clínicos de estenosis vascular (por ej., estenosis aórtica), cardiomiopatía hipertrófica obstructiva o con diuréticos ahorradores de potasio (véase Interacciones medicamentosas).

Efectos adversos

Si bien la información es limitada, el ramipril parece ser bien tolerado en los perros y gatos. Es probable que los efectos gastrointestinales sean los observados con mayor frecuencia. La debilidad, la hipotensión o la hiperpotasemia son posibles.

Seguridad en reproducción y lactancia

En el prospecto del producto aprobado en el Reino Unido (*Vasotop®*) se sugiere no usarlo en perras durante la preñez o la lactación. Se deben evaluar los posibles riesgos asociados con el uso de este medicamento (véanse datos provenientes de la medicina humana, más adelante) en pacientes veterinarios en relación con los posibles beneficios del tratamiento. Dosis de hasta 500 mg/kg/día no afectaron la fertilidad en las ratas. Si bien no se han detectado efectos teratogénicos asociados con el ramipril en estudios llevados a cabo en ratones, ratas, conejos y monos cynomolgus, el riesgo fetal está aumentado en las personas.

Cuando se empleó en seres humanos durante el segundo y el tercer trimestres de gestación se observó aumento de la tasa de mortalidad fetal, hipotensión neonatal, hipoplasia craneana, anuria, insuficiencia renal, oligohidroamnios que conducen a contracturas de los miembros del feto, deformación craneofacial y desarrollo pulmonar hipoplásico. En las personas, el ramipril tiene un "recuadro negro" de advertencia en relación con su uso durante la gestación, el cual menciona que: "Cuando se usa durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pueden causar daño y hasta la muerte del feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, hay que suspender la administración del ramipril tan pronto como sea posible". En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su uso durante el segundo y el tercer trimestres de gestación. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos) y como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si el ramipril (o el ramiprilato) ingresan la leche. Tanto el producto veterinario (aprobado en el Reino Unido) como el de uso humano recomiendan no administrar la droga durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, el ramipril parece ser bastante seguro a dosis tan altas como 1 g/kg, induciendo sólo leve malestar gastrointestinal. La dosis letal en ratas y ratones fue 10-11 g/kg. No se encontró información acerca de la sobredosis en gatos. En situación de sobredosis, el principal problema es la hipotensión; el tratamiento de sostén con la expansión de volumen usando solución salina normal es lo recomendado para corregir la presión sanguínea. Debido a la duración de acción de la droga, pueden ser necesarios un control y un tratamiento prolongados.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ramipril, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ASPIRINA. La aspirina podría anular la disminución de la resistencia vascular sistémica inducida por los inhibidores de la ECA. Sin embargo, en un estudio realizado en perros con bajas dosis de aspirina, los efectos hemodinámicos del enaprilato (metabolito activo del enalapril, una droga relacionada) no fueron afectados.
- AGENTES ANTIDIABÉTICOS (insulina e hipoglucemiantes orales). Posible aumento del riesgo de hipoglucemia; se recomienda intensificar los controles.
- DIURÉTICOS (por ej., furosemida, hidroclorotiacida). Posible aumento de los efectos hipotensores.

- DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (por ej., espironolactona, triamtereno). Aumento de los efectos hiperpotasémicos; intensificar los controles sobre la concentración sérica de potasio.
- AINE. Pueden aumentar los riesgos de disfunción renal o hiperpotasemia.
- SUPLEMENTOS CON POTASIO. Aumentan el riesgo de hiperpotasemia.

Consideraciones de laboratorio

■ Los inhibidores de la ECA pueden causar una disminución reversible en la localización y la excreción de yodohipurato sódico I¹²²³/I¹³⁴ o pententato de tecnecio Tc³⁰ durante la obtención de una imagen del riñón afectado en pacientes con estenosis de la arteria renal, lo cual podría conducir a la confusión en la interpretación de las pruebas.

Posologías

CANINOS:

a) Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: comenzar con 0,125 mg/kg oral 1 vez por día; dependiendo de la gravedad de la congestión pulmonar, la dosis puede ser aumentada a 0,25 mg/kg oral 1 vez por día (Información en el prospecto del producto; Vasotop® - Intervet UK)

FELINOS:

 a) Para el tratamiento de la hipertensión arterial: 0,125 mg/kg oral 1 vez por día (Graff y Herve, 2003).

Controles

- Signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Concentración sérica de electrólitos, creatinina, nitrógeno ureico y proteína urinaria.
- Hemograma completo con recuento diferencial periódico.
- Presión sanguínea (si se trata la hipertensión o los signos clínicos asociados con ella).

Información al cliente

- Para obtener la máxima eficacia de esta droga, se la debe dar 1 vez por día, en el mismo momento cada día.
- No suspender abruptamente la administración del producto ni reducir la dosis sin la aprobación previa del veterinario.
- Contactar con el veterinario si los vómitos o la diarrea persisten, son graves, o si se deteriora el estado general del animal.

Ouímica/Sinónimos

El ramipril se presenta como un polvo cristalino blanco (o casi) que es poco soluble en agua y libremente soluble en alcohol metí-

El ramipril puede también ser conocido como Hoe-498, ramiprilis o ramiprilium. Hay muchas marcas comerciales internacionales, incluyendo: *Altace®*, *Cardase®*, *Delix®*, *Ramase®*, *Triatec®* y *Tritace®*.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C), protegiéndolas de la acción de la luz en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno en los EE.UU.; en el Reino Unido y otros países de Europa: ramipril (tabletas): 0,625 mg, 1,25 mg, 2,5 mg y 5 mg; *Vasotop*® (Intervet); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ramipril (cápsulas): 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg; Altace® (Monarch); (Rx).

RANITIDINA, CLORHIDRATO DE

Zantac®

ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES H₂; PROCINÉTICO

Consideraciones al recetar

- Antagonista de los receptores H₂, similar a la cimetidina pero con menos interacciones medicamentosas; usado para reducir la producción de ácido en el estómago; también tiene actividad procinética.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad. Cuidado: pacientes gerontes e insuficiencia hepática o renal.
- ▶ Efectos adversos: poco frecuentes. La administración en bolo IV puede causar vómitos. Podría presentarse confusión mental, agranulocitosis y arritmias cardíacas transitorias (con la inyección IV demasiado rápido). Dolor en el sitio de inyección luego de la administración IM.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la ranitidina ha sido utilizada para el tratamiento y/o la profilaxis de las úlceras gástricas, abomasales y duodenales, la gastritis urémica, la gastritis erosiva canina inducida por drogas o relacionada con estrés, la esofagitis, y el reflujo gastroduodenal o esofágico. También ha sido empleada para el tratamiento de condiciones hipersecretoras asociadas con gastrinomas y mastocitosis sistémica. Debido a sus efectos sobre la motilidad gástrica, la ranitidina puede ser útil para acelerar el vaciado gástrico, en particular cuando su demora se asocia con enfermedad ulcerativa gástrica. También puede servir para estimular la actividad colónica en los gatos, por medio de sus efectos procinéticos.

Farmacología/Acciones

En los receptores H_2 de las células parietales, la ranitidina inhibe competitivamente la histamina reduciendo, por lo tanto, la producción de ácido gástrico, tanto en condiciones basales como cuando es estimulada por alimento, aminoácidos, pentagastrina, histamina o insulina. La ranitidina es 3-13 veces más potente (sobre una base molar) que la cimetidina.

Si bien la ranitidina puede causar una demora en el vaciado gástrico, lo más probable es que estimule la motilidad gastrointestinal por la inhibición de la acetilcolinesterasa (aumentando así la acetilcolina en los receptores muscarínicos). La presión en el esfínter esofágico inferior puede estar aumentada por la ranitidina. Por medio de la disminución de la producción de jugo gástrico, la ranitidina reduce la cantidad de pepsina secretada.

La ranitidina, a diferencia de la cimetidina, no parece tener un efecto apreciable sobre los niveles séricos de prolactina, aunque puede inhibir la liberación de vasopresina.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad oral es 81%, aproximadamente; la vida media sérica es de 2,2 horas y el volumen de distribución es de 2,6 L/kg.

En los caballos, la administración oral de ranitidina se asocia con una biodisponibilidad del 27% en los adultos y el 38% en los potrillos. El nivel máximo posterior a la administración oral se produce, aproximadamente, en 100 minutos en los adultos y 60 minutos en los potrillos. El volumen de distribución aparente es 1,1 L/kg y 1,5 L/kg en los adultos y los potrillos, respectivamente. La depuración en los adultos es de unos, 10 ml/kg/minuto y 13,3 ml/kg/minuto en los potrillos.

En las personas, la ranitidina es absorbida con rapidez cuando se administra por vía oral, pero presenta un extenso metabolismo de primer paso con una biodisponibilidad sistémica de alrededor del 50%. El nivel máximo se produce 2-3 horas después de la administración oral. La presencia de alimento no altera apreciablemente la extensión de la absorción o los niveles máximos logrados en suero.

La ranitidina se distribuye ampliamente en el cuerpo y sólo el 10-19% de la droga circulante se une a las proteínas plasmáticas. La ranitidina es distribuida en la leche humana en un nivel equivalente al 25-100% del encontrado en plasma.

La ranitidina se excreta por orina a través de los riñones (por filtración glomerular y secreción tubular) y se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos; puede ocurrir el acúmulo de la droga en los pacientes con insuficiencia renal. La vida media sérica de la ranitidina en las personas es, en promedio, 2-3 horas. La duración de la acción a la dosis usual es 8-12 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La ranitidina está contraindicada en aquellos pacientes que son hipersensibiles a la droga. Debe ser usada con cuidado y es posible que haya que reducir la dosis en aquellos pacientes con disminución de la función renal. La ranitidina ha causado un aumento de los niveles séricos de ALT en las personas que han recibido una alta dosis IV durante más de 5 días. El fabricante recomienda controlar el nivel de ALT con una dosis alta o tratamiento a largo plazo.

Efectos adversos

Los efectos adversos parecen ser muy poco frecuentes en los animales a las dosis usuales. Los posibles efectos adversos (documentados en las personas) que podrían observarse incluyen confusión mental y dolor de cabeza. Rara vez, se produce agranulocitosis y, cuando se la administra por vía IV, se puede manifestar el desarrollo transitorio de arritmias cardíacas. Posterior a la administración IM puede presentarse dolor en el sitio de inyección. Los bolos IV han sido asociados con vómitos en los pequeños animales.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la ranitidina fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras

en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

La ranitidina se excreta en la leche humana, con una relación leche:plasma de aproximadamente 5:1 a 12:1. No se recomienda su uso en las personas en lactancia; usar con cuidado en los pacientes veterinarios en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La experiencia clínica con sobredosis de ranitidina es limitada. En los animales de laboratorio, dosis muy altas (225 mg/kg/día) han sido asociadas con tremores musculares, vómitos y ventilación rápida. Una sola dosis de 1 g/kg en roedores no causó la muerte.

La sobredosis en animales debe ser manejada siguiendo los protocolos estándares para la ingestión de drogas; los signos clínicos pueden ser tratados con terapia de sostén y sintomática, si es necesario. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal pueden eliminar la ranitidina del cuerpo.

Interacciones medicamentosas

A diferencia de la cimetidina, la ranitidina parece tener mucho menos efecto sobre el metabolismo hepático de las drogas y es poco probable que produzca interacciones medicamentosas clínicamente relevantes por medio de este mecanismo. Las siguientes interacciones medicamentosas han sido descritas o son en teoría posibles en las personas o los animales que están recibiendo ranitidina y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios:

- ACETAMINOFENO. La ranitidina puede inhibir (como efecto dependiente de la dosis) el metabolismo del acetaminofeno.
- ANTIÁCIDOS (en altas dosis). Pueden disminuir la absorción de la ranitidina; separar la administración de ambos productos (por 2 horas), si se usan en forma concurrente.
- KETOCONAZOL, ITRACONAZOL. La absorción puede ser reducida secundariamente a un aumento del pH gástrico.
- METOPROLOL. La ranitidina puede aumentar la vida media y los niveles máximos del metoprolol.
- NIFEDIPINA. La ranitidina puede aumentar en un 30% el área bajo la curva de la nifedipina.
- PROPANTELINA. Demora la absorción, pero aumenta el nivel sérico máximo de la ranitidina; la biodisponibilidad relativa de la ranitidina puede ser incrementada en un 23% cuando la propantelina se administra en forma concomitante con ella.
- VITAMINA B₁₂. El uso a largo plazo de ranitidina puede reducir la absorción oral de la vitamina B₁₂.

Consideraciones de laboratorio

■ La ranitidina puede causar resultados falsos positivos en la determinación de la proteína en orina cuando se usa *Multistix®*. Se recomienda emplear ácido sulfosalicílico como reactivo para determinar la proteína urinaria cuando el paciente está siendo tratado con ranitidina.

Posologias

E CANINOS:

Para la esofagitis:

a) 1-2 mg/kg oral 2 veces por día (Watrous, 1988).

Para la gastritis crónica:

a) 0,5 mg/kg oral 2 veces por día (Hall y Twedt, 1988).

Para la enfermedad ulcerativa:

- a) 0,5-2 mg/kg oral, IV o IM cada 8-12 horas (Haskins, 2000).
- b) 2 mg/kg oral o IV cada 8 horas (Matz, 1995).

- c) 1-2 mg/kg oral, IV o SC cada 12 horas (también es usado para la esofagitis) (Sellon, 2007b).
- d) 2 mg/kg oral o IV cada 12 horas (Waddell, 2007a).

Para el gastrinoma:

- a) 1-2 mg/kg oral, SC o IV cada 8-12 horas (Zerbe y Washabau, 2000).
- b) 0,5 mg/kg oral, IV o SC 2 veces por día (Kay, Kruth y Twedt, 1988)

Para el tratamiento de la hipergastrinemia secundaria a insuficiencia renal crónica:

a) 1-2 mg/kg oral 2 veces por día (Morgan, 1988).

Para el tratamiento de la hiperhistaminemia secundaria a un mastocitoma:

a) 2 mg/kg cada 12 horas (Fox, 1995).

Como un agente procinético, para estimular las contracciones gástricas:

a) 1-2 mg/kg oral cada 12 horas (Hall y Washabau, 2000).

FELINOS:

Para la enfermedad ulcerativa/esofagitis:

- a) 2,5 mg/kg IV cada 12 horas o 3,5 mg/kg oral cada 12 horas (Matz, 1995; Johnson, 1996).
- b) 1-2 mg/kg oral, IV, SC cada 12 horas (Sellon, 2007b).
- c) 2 mg/kg oral, IV cada 12 horas (Waddell, 2007a).

Como agente procinético, para estimular la motilidad colónica:

- a) 1-2 mg/kg oral cada 8-12 horas (Washabau y Holt, 2000).
- b) 1-2 mg/kg oral cada 12 horas (Scherk, 2003b).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 5 ARCI UCGFS)
 - a) 6,6 mg/kg oral cada 8 horas (Andrews y Nadeau, 1999).
 - b) Potrillos: 6,6 mg/kg IV cada 4 horas o 0,8-2,2 mg/kg IV 4 veces por día; 5-10 mg/kg oral 2-4 veces por día (Wilkins, 2004b).
 - c) 1,5-2 mg/kg IV o IM cada 6-8 horas; 6,6 mg/kg oral cada 8 horas (Sanchez, 2004a).

Controles

■ Eficacia clínica (dependiendo de la razón de su uso); controlada por la disminución de los signos clínicos, examen endoscópico, sangre en las heces, etc.

Información al cliente

■ Para maximizar el beneficio de este medicamento, se lo debe administrar siguiendo las instrucciones dadas por el veterinario; los síntomas pueden recurrir si una toma es pasada por alto.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de ranitidina, un antagonista de los receptores $\rm H_2$, se presenta como una sustancia granular blanca a amarillo pálido, con sabor amargo y olor sulfuroso. La droga tiene un p $\rm K_a$ de 8,2 y 2,7. Un gramo es soluble en, aproximadamente, 1,5 ml de agua o 6 ml de alcohol. El producto inyectable comercialmente disponible tiene un pH de 6,7-7,3.

El clorhidrato de ranitidina puede también ser conocido como: AH-19065, ranitidini hydrochloridum; hay muchos nombres comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

La ranitidina en tabletas debe conservarse en envases herméticos resistentes a la acción de la luz, a temperatura ambiente. El producto inyectable debe ser almacenado protegiéndolo de la luz y a

una temperatura inferior a 30 °C. Un leve oscurecimiento de la solución inyectable no afecta la potencia de la droga.

La ranitidina inyectable es estable hasta 48 horas cuando se mezcla con las soluciones IV de uso habitual (incluyendo bicarbonato de sodio al 5%).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 5. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ranitidina, clorhidrato de (tabletas): 75 g, 150 mg y 300 mg (como base); Zantac® (GlaxoSmithKline); (Rx); Zantac® 75 y 150 (Pfizer Consumer Healthcare); genérico; (productos de venta libre

Ranitidina, clorhidrato de (tabletas efervescentes): 25 mg y 150 mg (como base); Zantac® EFFERdose (GlaxoSmithKline); (Rx).

Ranitidina, clorhidrato de (jarabe): 15 mg/ml (como base) en 480 ml; Zantac® (GlaxoSmithKline); (Rx).

Ranitidina, clorhidrato de (inyectable): 1 mg/ml (premezclado) y 25 mg/ml en 50 ml (libre de conservantes) en envases plásticos, en frascos monodosis de 2 ml y frascos multidosis de 6 ml; Zantac® (GlaxoSmithKline); genérico (Bedford); (Rx).

RIFAMPINA

Rifadin®, Rimactane®

ANTIMICROBIANO

Consideraciones al recetar

- ▶ Antimicrobiano con actividad contra varios microbios (Rhodococcus, micobacterias, estafilococos); también tiene algo de actividad antifúngica y antiviral.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a esta droga y otras rifamicinas.
- De Cautela: disfunción hepática preexistente (puede necesitarse la reducción de la dosis).
- ▶ Efectos adversos: no son comunes; podrían presentarse erupciones, alteraciones gastrointestinales y aumento de las enzimas hepáticas.
- No debe usarse como único agente, ya que se puede desarrollar resistencia con rapidez.
- ▶ Preferiblemente debe administrarse con el estómago vacío.
- ▶ Puede impartir un color rojo-anaranjado a la orina, las lágrimas y el sudor (sin peligro alguno).
- ▶ Interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

El principal uso de la rifampina en medicina veterinaria es para el tratamiento de la infección por Rhodococcus equi (Corynebacterium equi) (por lo general junto con estolato de eritromicina) en los caballos jóvenes. También puede ser útil para tratar la enteropatía proliferativa causada por Lawsonia intracellularis en los potrillos.

En los pequeños animales, la droga es usada algunas veces en combinación con otros agentes antifúngicos (anfotericina B o 5FC) en el tratamiento de la histoplasmosis o la aspergilosis con compromiso del SNC.

Farmacología/Acciones

La rifampina puede actuar como bactericida o bacteriostático, dependiendo de la susceptibilidad de los microorganismos y la concentración de la droga. La rifampina actúa inhibiendo la ARN polimerasa dependiente del ADN en los microorganismos susceptibles, lo que suprime el comienzo de la formación de la cadena para la síntesis de ARN. No inhibe la enzima de los mamíferos.

La rifampina es activa contra varias especies de micobacterias y contra Staphylococcus aureus, Neisseria, Haemophilus y Rhodococcus equi (C. equi). En niveles muy altos, la rifampina tiene actividad contra poxvirus, adenovirus y Chlamydia trachomatis. También tiene actividad antifúngica cuando se la combina con otros antifúngicos.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la rifampina se absorbe relativamente bien desde el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad oral es de 40-70% en los caballos y 37% en la oveja adulta. Si se da junto con alimento, demora más en alcanzar el nivel plasmático máximo y éste es ligeramente inferior.

La rifampina es muy lipofilica y penetra con facilidad en la mayoría de los tejidos corporales (incluyendo hueso y próstata), células y líquidos (incluyendo el líquido cefalorraquídeo). También penetra en los abscesos y el material caseoso. La afinidad por las proteínas séricas es 70-90%; se distribuye en la leche y atraviesa la placenta. El volumen de distribución promedio es, aproximadamente, 0,9 L/kg en los caballos y 1,3 L/kg en los ovinos.

La rifampina es metabolizada en el hígado a una forma desacetilada que también tiene actividad antibacteriana. Tanto este metabolito como la droga sin modificación son excretados principalmente en la bilis, pero hasta el 30% de la droga puede ser eliminada por orina. La droga madre es reabsorbida en una cantidad significativa en el intestino, pero no así el metabolito. La vida media de eliminación informada para varias especies es: 6-8 horas para los caballos; 8 horas para los perros; 3-5 horas para los ovinos. Debido a que la rifampina puede inducir las enzimas microsomales hepáticas, las tasas de eliminación podrían aumentar con el transcurso del tiempo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La rifampina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a esta droga u otras rifamicinas. Debe ser usada con cuidado en pacientes con disfunción hepática preexistente.

Efectos adversos

La rifampina puede dar un color rojo-anaranjado a la orina, las lágrimas, el sudor y la saliva. No hay consecuencias peligrosas por este efecto. En algunas especies (por ej., las personas) pueden presentarse erupciones cutáneas, malestar gastrointestinal y aumento de las enzimas hepáticas, en particular con el uso por tiempo prolongado.

Debido a que se desarrolla resistencia con rapidez cuando la rifampina es empleada como único agente, debe ser usada en combinación con otros antibióticos específicos.

Los efectos adversos en caballos parecen presentarse con poca frecuencia, pero cuando se la combina con eritromicina, puede observarse desde una leve diarrea (autolimitante) hasta una grave enterocolitis en los potrillos y las yeguas, además de hipertermia y angustia respiratoria aguda. Aunque no está disponible en el comercio, la administración IV de rifampina causó depresión del SNC, sudoración, hemólisis y anorexia en equinos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las crías de los roedores que recibieron dosis altas de rifampina (150-250 mg/kg/día) presentaron algunas malformaciones congénitas, pero la droga ha sido usada en mujeres embarazadas sin haberse informado aumento de la teratogenicidad. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La rifampina es excretada en la leche materna; usar con cuidado en los pacientes veterinarios en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos asociados con la sobredosis de rifampina dada por vía oral son, en general, extensiones de los efectos adversos ya expuestos (alteraciones gastrointestinales, color rojo-anaranjado de líquidos y piel), pero la sobredosis masiva puede causar hepatotoxicidad.

Hubo 16 exposiciones a la rifampina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 6 fueron perros (1 con signos clínicos) y 8 fueron gatos (1 con signos clínicos); los otros 2 casos fueron caballos, ninguno de los cuales mostró signos clínicos. Los hallazgos comunes en perros en orden decreciente de presentación incluyeron ataxia y depresión del sistema nervioso central. Los hallazgos comunes en gatos en orden de decreciente de frecuencia incluyeron: edema facial, eritema, membranas mucosas congestivas, midriasis y taquipnea.

Si ocurre una sobredosis masiva oral, el intestino debe ser vaciado siguiendo los protocolos estándares. Se deben controlar las enzimas hepáticas e iniciar el tratamiento de sostén, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo rifampina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ FLUOROQUINOLONAS. Se ha informado antagonismo in vitro cuando la rifampina ha sido usada concurrentemente con las fluoroquinolonas; se debe evitar el uso conjunto de estas drogas.

Debido a que la rifampina induce las enzimas microsomales hepáticas, las drogas que son metabolizadas por estas enzimas pueden tener su vida media de eliminación acortada y sus niveles séricos disminuidos; las drogas o las clases de drogas que pueden ser afectadas por este proceso incluyen:

- BARBITÚRICOS
- BENZODIACEPINAS (por ej., diazepam)
- **CLORANFENICOL**
- CORTICOSTEROIDES
- M DAPSONA
- **KETOCONAZOL**
- **PROPRANOLOL**
- **QUINIDINA**
- WARFARINA

Consideraciones de laboratorio

- Los métodos microbiológicos para la determinación de la concentración sérica de folato y vitamina B₁₂ son interferidos por la rifampina.
- La rifampina puede causar falsos positivos en la prueba de la bromosulfoftaleína por inhibición de la captación hepática de la droga.

Posologías

Nota: debido a que la resistencia se genera con rapidez cuando se usa rifampina como único agente, ésta debería ser administrada en combinación con otros antibióticos efectivos.

M CANINOS

- a) Para el tratamiento combinado contra las infecciones por micobacterias atípicas; para el tratamiento de la endocarditis estafilocóccica resistente (en combinación con amoxicilina/clavulanato o trimetoprima/sulfa): 10-20 mg/kg oral cada 8-12 horas (Trepanier, 1999).
- b) Para las infecciones fúngicas del SNC (aspergilosis/histoplasmosis): rifampina a 10-20 mg/kg oral 3 veces por día con anfotericina B y flucitosina (Schunk, 1988).
- Para la actinomicosis: 10-20 mg/kg oral cada 12 horas (Hardie, 1984).

FELINOS:

 a) Para las infecciones fúngicas del SNC (aspergilosis/histoplasmosis): rifampina a 10-20 mg/kg oral 3 veces por día con anfotericina B y flucitosina (Schunk, 1988).

EQUINOS:

Para el tratamiento de la infección por Rhodococcus equi (C. equi) en potrillos:

- a) Rifampina a 5 mg/kg oral 2 veces por día, junto con eritromicina (15-25 mg/kg oral cada 12-24 horas). Es el tratamiento convencional, pero la eritromicina se asocia con numerosos efectos colaterales, incluyendo enterocolitis en potrillos y yeguas, hipertermia y angustia respiratoria aguda. La claritromicina puede ser superior (Chaffin, 2006b).
- b) Rifampina a 5 mg/kg oral 2 veces por día, o 10 mg/kg oral 1 vez por día, junto con eritromicina (25 mg/kg oral cada 6-8 horas). La duración del tratamiento es 4-9 semanas, en la mayoría de los casos (Giguere, 2003b).

Para las infecciones susceptibles en los potrillos:

a) Para el tratamiento de la enteropatía proliferativa causada por Lawsonia intracellularis en potrillos: estolato de eritromicina (25 mg/kg oral cada 6-8 horas) solo o en combinación con rifampina (10 mg/kg oral 1 vez por día), durante un mínimo de 21 días (Lavoie y Drolet, 2003).

M AVES:

Para el tratamiento de la micobacteriosis:

a) Rifampina (45 mg/kg oral 1 vez por día) en combinación con etambutol (30 mg/kg oral 1 vez por día) junto con algunas de las siguientes drogas: clofazimina (6 mg/kg oral 1 vez por día) o isoniazida (30 mg/kg oral 1 vez por día) (Pollock, 2007a).

Controles

- Eficacia clínica.
- Para el control de las infecciones por *C. equi* en potrillos y la respuesta a la rifampina/eritromicina: se han sugerido las radio-

- grafías de tórax y los niveles de fibrinógeno plasmático como indicadores pronósticos cuando se realizan 1 semana después del tratamiento (Hillidge y Zertuche, 1987).
- Efectos adversos: con el tratamiento a largo plazo, se puede considerar la evaluación de la función hepática.

Información al cliente

- La rifampina puede causar que la orina y otras secreciones (lágrimas, saliva, etc.) se tornen de color rojo-anaranjado; esto no es anormal.
- Es preferible administrarla con el estómago vacío.
- Puede provocar el ablandamiento de las heces en caballos/potrillos.

Ouímica/Sinónimos

La rifampina, un derivado zwitterion semisintético de la rifamicina B, se presenta como un polvo cristalino marrón-rojizo, con un pK_a de 7,9. Es muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol.

La rifampina también puede ser conocida como: Ba-41166/E, L-5103, NSC-113926, rifaldacina, rifamipicinum, rifamicina AMP; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad

La rifampina en cápsulas debe ser almacenada en envases herméticos resistentes a la acción de la luz, preferiblemente a temperatura ambiente (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Rifampina (cápsulas): 150 mg y 300 mg; Rifadin® (Aventis); Rimactane® (Novartis); genérico; (Rx).

Rifampina (polvo para inyección): 600 mg; Rifadin® (Aventis); (Rx).

ROMIFIDINA, CLORHIDRATO DE

Sedivet®

ANALGÉSICO/SEDANTE AGONISTA ALFA,

Consideraciones al recetar

- ▶ Agonista alfa₂ con efecto sedante, relajante muscular y analgésico.
- ▶ Indicado en los EE.UU. para su uso en caballos adultos como sedante y analgésico, a los efectos de facilitar el manejo del animal, los exámenes y procedimientos clínicos, las cirugías menores y como agente preanestésico antes de la inducción de una anestesia
- Aprobado en algunos países europeos para su uso en gatos y perros; ha sido empleado, de manera extrarrótulo, en potrillos y bovinos.
- ▶ Efectos adversos en CABALLOS: bradicardia (posiblemente importante), bloqueo atrioventricular de ler y 2do grado, arritmias sinusales (dependientes de la dosis), hipertensión inicial seguida por hipotensión, ataxia, sudoración, piloerección, salivación, tremores musculares, relajación del pene, micción, edematización facial, labial y de las vías aéreas superiores, estridor, disminución de la motilidad gastrointestinal, flatulencia y cólico leve; posible anafilaxis.
- ▶ En PERROS Y GATOS: la romifidina puede causar bradicardia, arritmias cardíacas, hipotensión, hiperglucemia transitoria y alteraciones en la termorregulación. Los perros pueden jadear, salivar, vomitar (menos probable que en los gatos) y desarrollar contracturas musculares. Los vómitos en los gatos pueden ser un problema.
- Ajustar la dosis si se usa junto con otros depresores del SNC.

Usos/Indicaciones

La romifidina es un agonista alfa, con efecto sedante, relajante muscular y analgésico. Está indicada (en los EE.UU.) para su uso en caballos adultos como sedante y analgésico para facilitar el manejo, los exámenes y procedimientos clínicos, las cirugías menores y como agente preanestésico antes de la inducción de una anestesia general.

En ciertos países europeos, está aprobada para su empleo en perros y gatos como sedante y preanestésico.

Aunque no está autorizada, ha sido usada en bovinos y en potrillos.

Farmacología/Acciones

La romifidina, un agonista alfa,-adrenérgico, se clasifica como un sedante/analgésico con propiedades relajantes musculares. Los receptores alfa, se encuentran en el SNC y en varios tejidos periféricos, tanto presinápticos como postsinápticos. En el SNC, su acción primaria es una inhibición por retroalimentación de la liberación de norepinefrina. Los opioides y los agonistas alfa, pueden tener efectos analgésicos sinérgicos.

Los efectos farmacológicos de la romifidina incluyen sedación, analgesia y reducción de la liberación de catecolamina desde el SNC. Los mecanismos termorreguladores pueden verse alterados. En forma periférica, se produce una respuesta vasoconstrictiva inicial con incrementos en la presión sanguínea. En unos minutos, se produce una fase hipotensiva. La frecuencia cardíaca puede disminuir de manera significativa, en forma secundaria a una respuesta vagal a la hipertensión. Puede producirse un bloqueo atrioventricular de 2^{do} grado. Los agentes antimuscarínicos pueden impedir la bradicardia, pero su empleo es controvertido ya que pueden provocar hipertensión, aumento de la demanda miocárdica de oxígeno y disminución de la motilidad gastrointestinal. Los agonistas alfa, pueden enlentecer la motilidad duodenal en forma transitoria e incrementar la micción en los caballos, y pueden inhibir la liberación de insulina desde las células del islote pancreático, lo que resulta en hiperglucemia. Otros efectos observados en equinos incluyen sudoración, midriasis, disminución del hematócrito y aumento de la presión uterina en yeguas no preñadas.

En los caballos, cuando se lo compara con otros agonistas alfa $_2$ (xilacina, detomidina, medetomidina), la romifidina no parece causar tanta ataxia a las dosis sedantes y la sedación es más prolongada. La duración de la analgesia es más corta que la sedación.

Farmacocinética

No se encontraron estudios sobre la farmacocinética de la romifidina en los caballos.

En los perros y gatos, la biodisponibilidad después de la administración IM es 86% y 95%, respectivamente. La biodisponibilidad posterior a la inyección subcutánea en los perros es 92%. El nivel máximo después de la administración IM se presenta aproximadamente a los 50 minutos en los perros y a los 25 minutos en los gatos. Después de la inyección IV, el volumen de distribución es 3 L/kg en los perros y 6 L/kg en los gatos. La romifidina es biotransformada en el hígado. En los perros, cerca del 80% de la dosis administrada se elimina por orina; el 20% se excreta en las heces. La vida media de eliminación es de unas 2 horas para los perros y 6 horas para los gatos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La romifidina no debe ser usada en animales con hipersensibilidad a la droga o en combinación con sulfonamidas potenciadas por vía IV. El prospecto indica que no debe ser empleada en caballos con patologías respiratorias, enfermedad hepática o renal, u otros cuadros sistémicos que comprometan la salud. También hace mención a que los efectos de este medicamento no han sido evaluados en los caballos con cólico, ni en potrillos. Debido a sus efectos sobre el ritmo cardíaco y la presión sanguínea, hay que usarla con mucha precaución en equinos con alteraciones cardíacas preexistentes.

Los fabricantes advierten que el uso de este agente junto con otros sedantes, tranquilizantes u opioides puede potenciar sus efectos adversos y, además, hay que evitar la administración de epinefrina, ya que puede potenciar los efectos agonistas alfa₂.

Aunque los animales pueden parecer profundamente sedados, algunos responderán (con patadas, etc.) a los estímulos externos; usar con el cuidado apropiado.

Cuando se emplea en perros y gatos, el prospecto del producto Romydis® (Virbac -Irlanda) indica: "Los animales deben ser sujetados para evitar que se lesionen, asegurarse que ellos ingieran suficiente cantidad de agua y si la sedación es prolongada, evitar que sufran hipotermia. Además, se debe tener cuidado cuando se la usa en animales poco saludables, que padecen angustia respiratoria, o en casos de enfermedad cardiovascular, renal, hepática o pancreática". Los gatos con pancreatitis deben ser controlados de cerca. Debido a que los perros y, en particular, los gatos pueden vomitar después de recibir romifidina, los fabricantes recomiendan no darles alimento al menos 12 horas antes de su uso.

Este medicamento puede ser absorbido a través de la piel y por vía oral. Las personas que lo administran deben manejarlo con cuidado, para evitar la autoexposición.

Efectos adversos

En los caballos, la romifidina puede causar bradicardia (posiblemente profunda), bloqueo atrioventricular de 1^{er} o 2^{do} grado y arritmias sinusales (dependientes de la dosis). En un primer momento, puede ocurrir hipertensión seguida por hipotensión. Otros efectos adversos pueden incluir: ataxia, sudoración, piloerección, salivación, tremores musculares, relajación peneana, micción (ocurre 1 hora después de la administración, aproximadamente), edematización facial, labial y de las vías aéreas superiores, estridor, disminución de la motilidad gastrointestinal, flatulencia y cólico leve. Hay una posibilidad de que los caballos puedan mostrar una reacción paradójica (excitación) a la romifidina. Rara vez, se han documentado reacciones anafilácticas a los agonistas alfa, en los equinos.

En los perros y gatos, la romifidina puede causar bradicardia, arritmias cardíacas, hipotensión, hiperglucemia transitoria y alteraciones en la termorregulación (la temperatura corporal puede aumentar o disminuir, dependiendo de la temperatura ambiente). Los perros pueden jadear, salivar, vomitar (menos probable que en los gatos) y desarrollar contracturas musculares.

En los gatos, puede haber vómitos asociados con la romifidina que pueden persistir hasta 24 horas después de la administración. En algunos gatos que han recibido dosis repetidas cada 2 días, durante 6 días, se ha presentado pancreatitis; también se ha observado un aumento del NUS (efecto relacionado con la dosis). En los gatos que han recibido el medicamento por vía IM se ha informado el desarrollo de reacciones en el sitio de inyección.

Seguridad en reproducción y lactancia

El prospecto del producto aprobado en los Estados Unidos hace mención a que los efectos de este medicamento no han sido evaluados en yeguas preñadas, caballos destinados a consumo, ni en potrillos.

El prospecto de los productos aprobados en Europa para uso en equinos y pequeños animales establece que la droga está contraindicada en yeguas durante el último mes de gestación y en perras y gatas preñadas.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los caballos que han recibido hasta 600 µg/kg (5 veces la dosis recomendada) en un estudio experimental, exhibieron signos correspondientes a bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco de 2^{do} grado, apnea ocasional y leve estridor respiratorio, sedación profunda, frecuente micción y sudoración. No se registraron alteraciones clínicamente significativas en los valores de gases en sangre, el equilibrio ácido-base, ni en los parámetros hematológicos o químicos. Si es necesario, se puede usar un agente de reversión como el atipamezol (a la dosis de 30-80 µg/kg) o yohimbina, para reducir la duración y la extensión de los efectos adversos asociados con intoxicación aguda.

Perros que recibieron hasta 1 mg/kg (aproximadamente 8-10 veces la dosis recomendada) IV por día, por un lapso de hasta 4 semanas, no mostraron efectos adversos importantes.

Interacciones medicamentosas

■ SULFONAMIDAS POTENCIADAS POR VÍA IV (por ej., trimetoprima/sulfa). Los fabricantes advierten contra el uso de este agente junto con sulfonamidas potenciadas dadas por vía IV, ya que pueden ocurrir disritmias fatales.

- OTROS AGONISTAS ALFA₂ (por ej., xilacina, medetomidina, detomidina, clonidina e, incluso, epinefrina). No se recomienda usar estas drogas junto con romifidina, ya que los efectos pueden ser aditivos.
- FENOTIACÍNICOS (por ej., acepromacina). Puede ocurrir una hipotensión grave.

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo un agonista alfa₂ similar (la dexmedetomidina), y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANESTÉSICOS, OPIÁCEOS, SEDANTES/HIPNÓTICOS. Los efectos pueden ser aditivos; se puede requerir la reducción de uno o ambos agentes; existe la posibilidad de aumento del riesgo para el desarrollo de arritmias cuando se usa en combinación con tiopental, ketamina o halotano.

Consideraciones de laboratorio

Agregación plaquetaria inducida por ADP. En los gatos puede ser inhibida por la medetomidina (un agonista alfa₂ relacionado); no se sabe si la romifidina produce este efecto.

Posologías

- EQUINOS (adultos):
 - a) Para sedación o analgesia: 40-120 µg/kg IV lenta, 1 vez. Esta dosis es equivalente a 0,4-1,2 ml/100 kg de peso usando la formulación inyectable al 1% (10 mg/ml). El grado de sedación y analgesia depende de la dosis y el tiempo transcurrido. El inicio de la acción ocurre en un lapso de 30 segundos a 5 minutos y gradualmente va desapareciendo durante las siguientes 2-4 horas. La duración de la analgesia es más corta que la de la sedación. Véase el prospecto para conocer los tiempo esperados de inicio y duración de la sedación y la analgesia.

Como preanestésico: 100 μg/kg en inyección única IV lenta. Inducir la anestesia después de lograr la máxima sedación. Se produce una sedación leve a moderada en 2-4 minutos. Puede ser necesario disminuir la dosis de los anestésicos, a los efectos de evitar sobredosis, ya que la romifidina tiene efectos "ahorradores" de anestesia (Información en el prospecto del producto; *Sedavet*® - B-I Vetmedica).

CANINOS:

- a) Para sedación: 40-120 μg/kg IV, IM o SC. La administración IV causa sedación en aproximadamente 5 minutos. Con la inyección SC o IM, el inicio de la sedación se ve demorado hasta unos 30 minutos posadministración. La sedación profunda es también menor que la obtenida con la inyección IV. El atipamezol puede ser usado para acelerar la recuperación. Una dosis de 200 μg/kg de atipamezol IM revertirá una dosis de 120 μg/kg de romifidina.
 - Como preanestésico: 40-120 μg/kg IV, IM o SC. Inducir la anestesia (con propofol o tiopental) en aproximadamente 10 minutos después de la inyección IV, y en 10-15 minutos después de la inyección IM o SC. El prospecto indica mantener la anestesia con halotano (Información en el prospecto del producto; *Romydis*® Virbac Irlanda).
- b) Como analgésico adyuvante: 10-20 μg/kg IM o SC. Puede combinarse con un anticolinérgico en pacientes con tole-

rancia al ejercicio sin enfermedad cardíaca (Lamont y Tranquilli, 2002).

FELINOS:

- a) Para sedación: 200-400 μg/kg IV o IM. Una inyección IM de 200 μg/kg proporciona sedación en unos 10 minutos y persiste unos 60 minutos. Con la administración IV, el inicio de acción es más rápido (5 minutos) y la duración es similar a la lograda con la vía IM. El uso de atipamezol IM, 30 minutos después de la inyección IM de romifidina, puede acelerar la recuperación. Una dosis de 400 μg/kg de atipamezol IM revertirán una dosis de 400 μg/kg de romifidina.
 - Como preanestésico: 200 µg/kg IM, 10-15 minutos antes de dar la ketamina (a 10 mg/kg IM), proporcionarán una anestesia quirúrgica durante un lapso de hasta 30 minutos. Aumentando la dosis de romifidina a 400 µg/kg se extenderá el período de anestesia quirúrgica. Un aumento máximo del 50% sobre la dosis inicial de romifidina y ketamina puede emplearse para prolongar la anestesia (Información en el prospecto del producto; *Romydis*® Virbac Irlanda).
- b) Como analgésico adyuvante: 20-40 μg/kg IM o IV. Puede combinarse con un anticolinérgico en los pacientes con tolerancia al ejercicio sin enfermedad cardíaca. (Lamont y Tranquilli, 2002).

BOVINOS:

Nota: la romifidina no está aprobada para su uso en bovinos u otros animales destinados a la producción de alimento en los Estados Unidos. Para obtener pautas respecto a los tiempos de retiro, contactarse con la FARAD (véanse los números de teléfono y websites incluidos en el Apéndice).

a) Para la anestesia epidural para analgesia paralumbar o laparatomía: romifidina a 50 μg/kg más morfina a 0,1 mg/kg. Duración de la analgesia: 12 horas máximo (Anderson, 2006b).

Controles

- Nivel de sedación o analgesia.
- Frecuencia respiratoria.
- Frecuencia y ritmo cardíacos; presión sanguínea (durante la anestesia general).
- Temperatura corporal para procedimientos más prolongados usando dosis más altas.

Información al cliente

- Este medicamento sólo debe ser administrado por profesionales veterinarios.
- Si los clientes están involucrados en el manejo de los caballos después de que han recibido romifidina, se les debe advertir que aunque el animal parezca estar completamente sedado, puede responder defensivamente (por ej., pateando) cuando es estimulado.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de romifidina es un agonista de los receptores alfa $_2$ -adrenérgicos, estructuralmente relacionado con la clonidina. Tiene un peso molecular de 258,1 y se presenta como una sustancia cristalina, blanca e inodora, soluble en agua. Su nombre química es 2-(2-bromo-7-fluoroanilo-)-2-imidazolina o 2-bromo-6-fluoro-N-(1-imidazolin-2yl) analina.

La romifidina también puede ser conocida como: STH-2130, romifidini, romifidin, romifidinum, *Romydis®*, *Sedivet®* y *Sedivan®*.

Almacenamiento/Estabilidad

El clorhidrato de romifidina inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente controlada (15-30 °C).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Romifidina, clorhidrato de, al 1% (10 mg/ml) (inyectable): Sedivet® (B-I Vetmedica) (Rx). En los Estados Unidos, aprobado para su uso en caballos no destinados a consumo humano. En el Reino Unido, el tiempo de retiro previo a faena para los caballos es 6 días.

Hay un producto para pequeños animales (*Romydis*® -Virbac) que contiene 1 mg/ml y está aprobado para ser administrado en perros y gatos en algunos países europeos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

RONIDAZOL

ANTIPROTOZOÁRICO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico/antiparasitario nitroimidazólico que parece ser útil en el tratamiento de las infecciones por Tritrichomonas foetus en los gatos; también es usado para las infecciones por Trichomonas en aves no destinadas a la producción de alimento.
- Posiblemente carcinogénico; evitar la exposición de las personas.
- Neurotoxicidad (reversible): más probable a las dosis más altas (50 mg/kg 2 veces por día), pero también puede ocurrir a dosis más bajas; los efectos gastrointestinales son posibles.
- ▶ Muchas posibles interacciones medicamentosas.
- Debe ser preparado a partir de polvo a granel (al 100%) y es ideal ponerlo en cápsulas de gelatina.

Usos/Indicaciones

El ronidazol es un antibiótico/antiparasitario nitroimidazólico que parece ser útil en el tratamiento de las infecciones por *Tritrichomonas foetus* en los gatos. La droga no se comercializa en los Estados Unidos y debe ser preparada a partir de polvo a granel en una farmacia magistral. También se emplea para tratar las infecciones por *Trichomonas* en aves no destinadas a la producción de alimentos.

Farmacología/Acciones

El ronidazol, al igual que otros 5-nitroimidazólicos tales como el metronidazol, es convertido por hidrogenosomas (una organela encontrada en las tricomonas) a radicales aniones autotóxicos polares. Las infecciones por *T. foetus* en los gatos han sido resistentes al tratamiento con metronidazol, pero el ronidazol parece tener una mayor actividad contra el microorganismo.

Farmacocinética

No se encontró información al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ronidazol no debería ser usado en pacientes con hipersensibilidad a la droga u otros 5-nitroimidazólicos (por ej., metronidazol).

Se ha demostrado que el compuesto es carcinogénico en ratones, pero no en ratas. Si bien las personas deben evitar tomar contacto con el producto o con el cadáver de un animal que fue tratado con él, puede ser un compuesto seguro si se usa un gabinete de seguridad biológica.

La FDA prohibe el uso de esta droga en animales destinados a la producción de alimentos.

Efectos adversos

En los gatos que recibieron ronidazol se ha descrito el desarrollo de neurotoxicidad reversible, similar a la documentada con el metronidazol. Los signos iniciales pueden incluir ataxia, nistagmo o cambios de conducta. Si se diagnostica neurotoxicidad, suspender el ronidazol, instaurar terapia de sostén y, si es necesario, considerar la administración de una benzodiacepina (como el diazepam) para provocar una inhibición competitiva de los receptores GABA en el SNC. La incidencia de neurotoxicidad parece ser más alta cuando se usa el producto a 50 mg/kg 2 veces por día, pero también puede ocurrir a dosis más bajas. Podrían producirse efectos gastrointestinales (anorexia, vómitos). El ronidazol es muy amargo y en los gatos debería administrarse en cápsulas.

Se ha comprobado que el ronidazol aumenta las tasas de tumores mamarios benignos en ratas y tumores pulmonares malignos y benignos en ratones, a dosis iguales o superiores a 20 mg/kg/día.

Los perros que recibieron 30 mg/kg/día durante 2 años (40 mg/kg/día durante el primer mes) mostraron cierta toxicidad testicular (el tipo no fue especificado), pero no tumores.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de este compuesto durante la gestación no ha sido establecida. Se han realizado estudios sobre teratología en ratones, ratas y conejos. En conejos que recibieron 30 mg/kg/día no se presentó embriotoxicidad, pero se observó una significativa disminución de los pesos fetales. Los ratones no manifestaron efectos teratogénicos a dosis de hasta 200 mg/kg/día. Las ratas que recibieron hasta 150 mg/kg/día no mostraron efectos embriotóxicos, pero las dosis de 200 mg/kg/día disminuyeron los pesos materno y fetales.

Si este compuesto va a ser usado en gatas preñadas, es necesario contraponer los posibles beneficios del tratamiento y los efectos adversos que pueden ocurrir, tanto en las crías como en la madre.

Se desconoce si el ronidazol ingresa en la leche y no se puede definir la seguridad de su uso. Considerar el empleo de un sustituto lácteo si se va a tratar una gata en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica. Los gatos que reciben una dosis de 50 mg/kg 2 veces por día parecen tener una mayor incidencia de neurotoxicidad (véase Reacciones adversas). Si la sobredosis causa neurotoxicidad, suspender la administración de la droga y efectuar el tratamiento de sostén. Considerar la administración de un inhibidor de los receptores GABA (como el diazepam) para inhibir competitivamente tales receptores en el SNC.

Interacciones medicamentosas

En las personas, las siguientes interacciones medicamentosas con el metronidazol (un compuesto similar al ronidazol) han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ronidazol:

 ALCOHOL. Puede inducir una reacción de tipo disulfiram (náuseas, vómitos, calambres musculares, etc.).

- CIMETIDINA, KETOCONAZOL. Pueden disminuir el metabolismo del ronidazol y aumentar así la posibilidad de efectos colaterales relacionados con la dosis.
- CICLOSPORINA, TACROLIMUS (uso sistémico). El ronidazol puede aumentar los niveles séricos de ciclosporina o tacroli-
- FLUOROURACILO (uso sistémico). El ronidazol puede aumentar el nivel sérico del fluorouracilo e incrementa el riesgo de
- LITIO. El ronidazol puede aumentar el nivel sérico de litio e incrementa los riesgos de intoxicación.
- OXITETRACICLINA. Puede antagonizar los efectos terapéuticos del metronidazol (y posiblemente también del ronidazol).
- FENOBARBITAL, RIFAMPINA o FENITOÍNA. Pueden aumentar el metabolismo del ronidazol, disminuyendo así sus niveles en
- WARFARINA. El metronidazol (y posiblemente el ronidazol) puede prolongar los valores de INR y tiempo de protombina en pacientes que están recibiendo anticoagulantes cumarínicos; evitarel uso concurrente, si es posible; de lo contrario, intensificar los controles.

Consideraciones de laboratorio

AST, ALT, LDH (lactato deshidrogenasa), triglicéridos, glucosa hexocinasa: el metronidazol (un compuesto relacionado) puede causar una falsa disminución de sus valores cuando se usan métodos de evaluación basados en la disminución de la absorbencia ultravioleta (reducción de NADH a NAD). Se desconoce si el ronidazol también puede provocar falsas disminuciones de estos valores.

Posologías

FELINOS:

a) Para el tratamiento de las infecciones por T. foetus: 30 mg/kg oral 2 veces por día, durante 14 días (Gookin, 2007). Nota: basándose en los resultados de un estudio publicado sobre infección experimental de T. foetus (Gookin, Copple y col., 2006), la autora sugirió usar 30-50 mg/kg 2 veces por día, durante 14 días, pero la experiencia posterior ha demostrado una mayor incidencia de neurotoxicidad a las dosis más altas, y ella ahora recomienda tratar a una dosis de 30 mg/kg oral 2 veces por día.

Controles

- Eficacia clínica (mejoría de la diarrea).
- Efectos adversos (neurotoxicidad, vómitos, anorexia).
- Prueba por PCR (puede ser usada para confirmar la infección pero el resultado negativo después del tratamiento no prueba en forma concluyente que la infección haya sido erradicada).

Información al cliente

- El ronidazol debe ser administrado por boca 2 veces al día (con un intervalo de 12 horas, aproximadamente), durante 14 días para que sea efectivo. No dividir la dosis.
- Almacenar las cápsulas en el congelador.
- Esta droga es un carcinógeno. No abrir ni moler las cápsulas; darlas enteras. Se recomienda usar guantes descartables cuando se administra este medicamento.
- Cuando se limpian las cajas sanitarias, usar guantes descartables; colocar las heces en doble bolsa y desechar la basura.
- Contactar con el veterinario de inmediato si el gato manifiesta cambios de conducta, si los ojos se mueven hacia atrás y adelante (nistagmo), o si evidencia dificultades para caminar, subir escaleras, etc. (ataxia). Estos podrían ver signos de intoxicación con la droga.

Química/Sinónimos

El ronidazol es un compuesto 5-nitroimidazólico que se presenta como un polvo marrón-amarillento, inodoro (o casi) y con sabor amargo. Es muy poco soluble en agua o alcohol.

También puede ser conocido como ronidazole, ronidazolum, Belga®, Ridsol-S®, Ronida®, Ronivet®, Ronizol®, Turbosol®, Tricho-Plus®, Trichocure® o Trichorex®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas deben ser almacenadas en envases herméticos resistentes a los niños, y protegidos de la acción de la luz. Hasta que se hagan nuevos estudios sobre estabilidad, las cápsulas deben conservarse en el congelador.

Las soluciones acuosas no son muy estables. Para que conserven su frescura, se recomienda preparar las soluciones a base de polvo al 10% agregado al agua de bebida (para palomas) para cada día de uso.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno en los Estados Unidos; en algunos países hay un polvo de ronidazol al 10% que se agrega el agua de bebida para el tratamiento de la infección por tricomonas en las palomas, pero este producto no es apto para ser usado en gatos, debido a las dosis requeridas y a la falta de palatabilidad (muy amargo) del polvo y la solución. Las cápsulas preparadas con polvo a granel al 100% para cada paciente felino en particular deben conseguirse en farmacias magistrales que puedan preparar las cápsulas en un ambiente de bioseguridad, lo cual protegerá al preparador de la exposición a la droga.

La FDA prohíbe su uso en animales destinados a la producción de alimento.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

S-ADENOSIL-METIONINA (SAME) ADEMETIONINA

HEPATOPROTECTOR

Consideraciones al recetar

- "Nutracéutico" que puede ser usado como terapia adyuvante en la enfermedad hepática (hepatitis crónica) y la osteoartritis, o como tratamiento en la intoxicación con acetaminofeno en los pequeños animales.
- ▶ Bien tolerado.
- No es una droga regulada; elegir los productos con cuidado.

Usos/Indicaciones

En la medicina de los pequeños animales, la SAMe es usada con mayor frecuencia como tratamiento adyuvante en la enfermedad hepática (hepatitis crónica, lipidosis hepática, colangiohepatitis, tríada felina [enfermedad intestinal inflamatoria + pancreatitis + enfermedad hepática], etc.). También puede ser beneficiosa en la osteoartritis, el tratamiento de la toxicidad hepática aguda inducida por hepatotoxinas (por ej., toxicidad por acetaminofeno) y en pacientes de riesgo en el tratamiento a largo plazo por el uso de drogas con potencial hepatotóxico.

En las personas, la SAMe está siendo usada como tratamiento de la depresión, osteoartritis, miopatía relacionada con el SIDA, colestasis intrahepática, enfermedad hepática, cirrosis hepática alcohólica, fibromialgia, desorden de hiperactividad con déficit de atención en adultos, síndrome de Alzheimer, migrañas, etc.

Farmacología/Acciones

La S-adenosil-metionina (SAMe) es una molécula endógena sintetizada por las células de todo el cuerpo. Se forma a partir del aminoácido metionina y ATP en conjunción con la enzima SAMe sintetasa (una enzima elaborada en el hígado, un paso que limita la velocidad en presencia de compromiso hepático). La SAMe es una parte esencial de las tres principales rutas bioquímicas: transmetilación, transulfuración y aminopropilación. La función normal de estas rutas es especialmente vital para el hígado, ya que muchas reacciones metabólicas ocurren allí. En la ruta de la transmetilación, la SAMe sirve como un donante del grupo metilo (necesario para que muchas sustancias y drogas sean activadas y/o eliminadas). La transmetilación es esencial para la síntesis de fosfolípidos, importantes para la estructura, la fluidez y la función de la membrana celular. En la aminopropilación, la SAMe dona grupos aminopropilos y es una fuente de poliaminas. La aminopropilación es importante en la producción de sustancias que tienen efectos antiinflamatorios, la síntesis de proteínas y ADN, y en la promoción de la replicación celular y la regeneración de la masa hepática. En la transulfuración, la SAMe genera compuestos que contienen sulfuros importantes para las reacciones de conjugación usadas en la destoxificación y como precursores del glutatión. Éste es importante en muchos procesos metabólicos y en la destoxificación celular. La conversión de la SAMe a glutatión requiere la presencia de folato, cianocobalamina (B_{12}) y piridoxina (B_6). Normalmente, el hígado produce amplia cantidad de SAMe, pero en el hígado enfermo o ante la presencia de sustancias hepatotóxicas, la conversión endógena a glutatión puede ser deficiente. La SAMe exógena demostró aumentar los niveles de glutatión en el hígado y en los eritrocitos y/o prevenir su depleción. La SAMe inhibe la apoptosis secundaria al alcohol o a los ácidos biliares en los hepatocitos.

En los pacientes humanos, el mecanismo para sus efectos antidepresivos no se comprende bien, pero parecería aumentar la reposición de serotonina y los niveles de dopamina y norepinefrina. Los estudios neuroimagenológicos en las personas mostraron que la SAMe afecta el cerebro en forma similar a otros medicamentos antidepresivos.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral depende de la sal utilizada para estabilizar la SAMe. La biodisponibilidad oral del tosilato es del 1% mientras que la del 1,4-butanedisulfonato es del 5%. La presencia de alimento en el intestino puede reducir sustancialmente la cantidad de droga absorbida. Los niveles máximos ocurren en 1-6 horas después de la administración oral. Una vez absorbida, la SAMe ingresa en la circulación portal y se metaboliza principalmente en el hígado. En las personas, el 17% de una dosis radiomarcada fue recuperada en la orina dentro de las 48 horas de la administración; el 27% fue encontrado en las heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Al parecer, no hay contraindicaciones para el uso de la SAMe.

Efectos adversos

Los efectos adversos parecen ser mínimos o inexistentes en los animales tratados. La mayoría de los estudios llevados a cabo con personas han mostrado efectos adversos similares a los del grupo placebo. La administración oral de SAMe en las personas puede causar anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, boca seca, insomnio/nerviosismo, dolor de cabeza, sudoración y mareo.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de la SAMe exógena no se ha probado en la gestación; usar con cautela. Estudios limitados realizados con animales de laboratorio y en mujeres embarazadas con enfermedad hepática no mostraron ningún efecto adverso para la madre ni el feto.

Se desconoce si la SAMe ingresa a la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La SAMe parece ser bastante segura. La $\rm DL_{50}$ en los roedores excede los 4,65 g/kg, y los estudios de toxicidad realizados con perros y gatos a las dosis usualmente prescriptas no mostraron efectos deletéreos. En el caso de una sobredosis, se pueden observar efectos gastrointestinales, pero es poco probable que se necesite tratamiento.

Interacciones medicamentosas

No se han documentado interacciones pero, en la teoría, el uso concurrente de la SAMe con tramadol, meperidina, dextrometorfán, pentazocina, inhibidores de la monoamino oxidasa (como la selegilina), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (como la fluoxetina) u otros antidepresivos (por ej., amitriptilina, clomipramina) podría causar efectos serotoninérgicos aditivos.

Consideraciones de laboratorio

No se han encontrado interacciones ni consideraciones de laboratorio

Posologías

CANINOSY FELINOS:

La dosis diaria para animales según el peso corporal:

Hasta 5,5 kg: 1 tableta de 90 mg.

5,5-11 kg: 2 tabletas de 90 mg (o 1 tableta de 225 mg, si es más conveniente).

11-16 kg: 1 tableta de 225 mg.

16-29,5 kg: 2 tabletas de 225 mg.

29,5-41 kg: 3 tabletas de 225 mg.

>41 kg: 4 tabletas de 225 mg.

La dosis diaria también puede ser calculada basándose en 18 mg/kg y redondeando al tamaño de tableta más cercano o combinación de los mismos. El medicamento debe ser administrado con el estómago vacío, al menos 1 hora antes de comer. Si se administra más de 1 tableta, se puede dividir la dosis diaria y dar en 2 tomas por día. El número de tabletas puede ser gradualmente reducido o aumentado en cualquier momento, según las necesidades de la mascota (Información en el prospecto del producto; Denosyl® - Nutramax).

Para la enfermedad hepática:

a) Para el tratamiento advuvante de la hepatitis crónica: perros: 17-20 mg/kg o más por día, administrados con el estómago vacío.

Gatos: 200 mg con el estómago vacío.

Se recomienda usar un producto confiable, con investigaciones probadas en perros y en gatos, como el Denosyl® (Center, 2002).

b) 20 mg/kg, 1 vez por día (Willard, 2006b).

Controles

- Signos clínicos (apetito, actividad, actitud).
- Enzimas hepáticas, bilirrubina, ácidos biliares.
- Biopsias hepáticas.
- Niveles hepáticos y eritrocitarios de glutatión (disponible en este momento sólo en instituciones dedicadas a la investigación); pueden necesitarse 1-4 meses antes de poder observar algún cambio en los valores de laboratorio.

Información al cliente

- Administrar las tabletas a los animales con el estómago vacío, preferiblemente 1 hora antes de las comidas.
- Mantener las tabletas en el envoltorio original hasta su administración. No aplastarlas ni partirlas.

Química/Sinónimos

La S-adenosil-metionina (SAMe) es una molécula de presentación natural que se encuentra en todo el cuerpo. Debido a que la SAMe pura es muy reactiva e inestable, las formulaciones comerciales están disponibles en las siguientes sales: sulfato, sulfato-p-toluenosulfonato (también conocido como tosilato) y butanedisulfo-

La SAMe también puede ser conocida como: S-adenosil-Lmetionina, S-adenosilmetionina, SAM, SAM-e, adenosilmetionina, Sammy, adenilato de metionil, Donamet®, Gumbaral®, Isimet®, MoodLift®, S Amet®, Samyr®, Transmetil® y Tunik®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el prospecto indique otra cosa, las tabletas con SAMe deben ser almacenadas a temperatura ambiente. Evitar las condiciones de alta temperatura o humedad. La SAMe es inestable en ambientes ácidos o acuosos; almacenarla en envases herméticos y resistentes al paso de la humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno como producto farmacéutico; la SAMe es considerada por la FDA como un suplemento nutricional. No hay estándares establecidos para verificar su potencia, pureza, seguridad o eficacia por parte de organismos oficiales. Los suplementos están disponibles a partir de varias fuentes y las formulaciones incluyen tabletas en varias concentraciones. Hay productos específicos comercializados para su uso en animales, que incluyen Denosyl® (Nutramax) en tabletas de 90 mg, 225 mg y 425 mg, con cobertura entérica y en blister, y Zentonil® (Vetoquinol) en tabletas de 100 mg, 200 mg y 400 mg. No se asegura la bioequivalencia entre los diversos productos con SAMe. También se comercializa para perros y gatos un producto combinado que contiene SAMe y silibin (Silimarin) (Denamarin® - Nutramax).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ninguno como producto farmacéutico.

SELAMECTINA

Revolution®

ANTIPARASITARIO TÓPICO DEL GRUPO AVERMECTINA

Consideraciones al recetar

- Antiparasitario tópico del grupo de las avermectinas, aprobado para múltiples aplicaciones en perros y gatos.
- Se aplica en forma mensual (en la mayoría de los casos; para algunas indicaciones se usa 1 sola dosis).
- El perfil de efectos adversos parece ser mínimo.

Usos/Indicaciones

La selamectina tópica (Revolution® - Pfizer) está indicada para las infestaciones por pulgas (Ctenocephalides felis), la prevención de la dirofilariasis cardíaca (Dirofilaria immitis) y para los ácaros de las orejas (Otodectes cynotis), tanto en perros como en gatos. Además, en los perros está indicada para la sarna sarcóptica (Sarcoptes scabiei) y para las infestaciones por garrapatas (Dermacentor variabilis). En los gatos: para anquilóstomos (Ancylostoma tubaeforme) y gusanos redondos (Toxocara cati).

El producto Revolution® no es tan efectivo contra las formas adultas de dirofilaria cardíaca ni para eliminar las microfilarias circulantes, pero es posible que pueda tener cierto grado de eficacia si se administra en forma continua y prolongada (Atkins, 2007b).

Farmacología/Acciones

Al igual que otros compuestos de su clase, se cree que la selamectina actúa aumentando la permeabilidad del cloruro o favoreciendo la liberación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en las neuronas presinápticas. El GABA actúa como un neurotransmisor inhibitorio y bloquea la estimulación postsináptica de la neurona adyacente en los nematodos o en las fibras musculares de los artrópodos. Al estimular la liberación de GABA, causa parálisis del parásito y, eventualmente, su muerte. Como los trematodos hepáticos y tenias no usan GABA como transmisor en los nervios periféricos, es probable que la selamectina sea ineficiente contra estos parásitos.

Farmacocinética

Después de la administración tópica en perros, la biodisponibilidad de la droga es de alrededor del 5%, y los niveles plasmáticos máximos se producen 3 días más tarde. La vida media de eliminación después de la administración tópica es de alrededor de 11 días.

Posterior a la administración tópica en gatos, alrededor del 75% de la droga está biodisponible y los niveles plasmáticos máximos ocurren a las 15 horas. La vida media de eliminación después de la administración tópica es de unos 8 días. En los gatos, la biodisponibilidad es del 75% y los niveles máximos pueden ser 64 veces los encontrados en los perros.

Se cree que la persistencia de la droga en el cuerpo se debe a la formación de reservorios a nivel de las glándulas sebáceas cutáneas. Es secretada hacia el intestino para matar los endoparásitos susceptibles en gatos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante recomienda tener cautela cuando se emplea en perros o gatos enfermos, bajos en peso o debilitados. No se recomienda su uso en animales con menos de 6 semanas de edad. A las dosis autorizadas de selamectina, los perros con riesgo de mutación del alelo MDR 1 (Collie, Pastor australiano, Pastor de Shetland, Whippet de pelo largo, "patas blancas", etc.) tolerarían el medicamento, pero se debe usar con precaución.

Efectos adversos

En ensayos a campo (en un número limitado de animales), los efectos adversos fueron raros. Aproximadamente, el 1% de los gatos mostraron alopecia localizada y transitoria en el área de administración. Otros efectos informados (incidencia $\leq 0,5\%$) incluyen diarrea, vómitos, tremores musculares, anorexia, prurito/urticaria, eritema, letargo, salivación y taquipnea. Muy rara vez, los perros presentaron convulsiones y ataxia.

Seguridad en reproducción y lactancia

La selamectina parece ser segura en perras o gatas preñadas o en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En perros: las sobredosis orales de hasta 15 mg/kg no causaron efectos adversos (excepto ataxia en un Collie sensible a la avermectina). Las sobredosis tópicas (10 veces) en cachorros no causaron efectos adversos; las sobredosis tópicas en el Collie con sensibilidad a la avermectina causaron salivación.

En gatos: la ingestión oral puede causar salivación y vómitos.

Las sobredosis tópicas de hasta 10 veces no produjeron efectos adversos observables.

Hubo 218 exposiciones a la selamectina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www-apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 125 fueron perros (4 con signos clínicos) y 86 fueron gatos (15 con signos clínicos); los restantes 7 casos fueron 5 hurones y 2 lagomorfos (ninguno de los cuales manifestó signos clínicos). Los hallazgos comunes en perros, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron: hipersalivación, agitación, diarrea, edema de la cara e hiperactividad. Los hallazgos comunes en gatos, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron: vómitos, diarrea, anorexia, hiperestesia, hipertermia y midriasis.

Interacciones medicamentosas

Ninguna documentada, pero se aconseja cuidado si se usa con otras drogas que pueden inhibir la **P-glucoproteína**. Es probable que aquellos perros con riesgo para la mutación del alelo MDR 1 (Collie, Pastor australiano, Pastor de Shetland, Whippet de pelo largo, "patas blancas", etc.) no deban recibir selamectina junto con las siguientes drogas, a menos que el animal haya sido determinado como "normal":

- **AMIODARONA**
- **M** CARVEDILOL
- **E** CLARITROMICINA
- **CICLOSPORINA**
- **DILTIAZEM**
- **ERITROMICINA**
- III ITRACONAZOL
- **KETOCONAZOL**
- **QUINIDINA**
- **ESPIRONOLACTONA**
- TAMOXIFENO
- W VERAPAMILO

Consideraciones de laboratorio

Ninguna documentada.

Posologías

CANINOS:

Para la profilaxis y el tratamiento de la dirofilariasis, se ha sugerido revisar las pautas publicadas por la Sociedad Americana de Dirofilariasis Cardíaca, en www.heartwormsociety.org, para obtener más información.

a) La dosis tópica recomendada es 6 mg/kg. Frecuencia de las dosis: prevención de la dirofilariasis y el control de las pulgas= mensual; garrapatas = mensual (si hay una alta carga, se puede repetir a las 2 semanas posteriores a la primera dosis); ácaros de las orejas (Sarcoptes)= 1 vez y repetir en 1 mes, si es necesario. Véase el prospecto para instrucciones específicas sobre la técnica de administración (Información en el prospecto del producto; Revolution® - Pfizer).

FELINOS:

a) La dosis tópica recomendada es 6 mg/kg. Frecuencia de las dosis: en la prevención de la dirofilariasis y el control de las pulgas= mensual; ácaros de las orejas = 1 vez y repetir en 1 mes, si es necesario. Anquilóstomos y gusanos redondos = 1 vez. Véase el prospecto para instrucciones específicas sobre la técnica de administración (Información en el prospecto del producto; Revolution® - Pfizer)

HURONES:

a) Para la prevención contra la dirofilariasis: 18 mg/kg, tópica, cada 30 días (Johnson, 2006c).

CONEJOS:

a) Para los ácaros de las orejas (P. cunuculi): 6-18 mg/kg, tópica (McTier, Hair y col., 2003).

Controles

- Eficacia clínica.
- El cumplimiento por parte del propietario del régimen terapéutico.

Información al cliente

- Seguir las instrucciones del prospecto para la técnica de administración; no masajear en la piel ni aplicar, si el pelaje está húmedo. Debido a que el producto contiene alcohol, no aplicar sobre la piel con heridas.
- Evitar el contacto con el animal mientras el sitio de aplicación está húmedo.
- Esperar 2 horas o más después de la aplicación para bañar al animal (o para permitirle nadar).
- Evitar colocar el producto sobre la piel de las personas; si ocurre contacto, lavarse de inmediato. Desechar la pipeta en la basura regular de la casa.
- No exponer a la llama, ya que el producto es inflamable.

Química/Sinónimos

La selamectina, una avermectina semisintética, está comercialmente disponible como una solución incolora a amarilla; es inflamable.

La selamectina puede también ser conocida como UK-124114 o Revolution®

Almacenamiento/Estabilidad

La solución comercializada debe ser almacenada por debajo de los 30 °C. Mantener fuera del alcance del fuego o de otros deflagradores.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Selamectina, solución tópica para gatos; Revolution® (Pfizer); (Rx). Hasta 2,25 kg de peso (color malva): 15 mg/pipeta en 0,25 ml. 2,29-6,75 kg de peso (color azul): 45 mg/pipeta en 0,75 ml. Selamectina, solución tópica para perros; Revolution® (Pfizer); (Rx). Hasta 2,25 kg (color malva): 15 mg/pipeta en 0,25 ml. 2,29-4,5 kg (color púrpura): 30 mg/pipeta en 0,25 ml. 4,5-9 kg (color marrón): 60 mg/pipeta en 0,5 ml. 9-18 kg (color rojo): 120 mg/pipeta en 1 ml. 18-38,2 kg (color azul verdoso): 240 mg/pipeta en 2 ml. 38,2-58,5 kg (color ciruela): 1 pipeta de 120 mg y 1 pipeta de 240 mg; volumen total = 3 ml.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ninguno.

SELEGILINA, CLORHIDRATO DE L-DEPRENIL

Anipryl®, Eldepryl®

INHIBIDOR DE LA MONOAMINO OXIDASA

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor de la MAO-B que puede ser útil para la disfunción cognitiva canina o para el síndrome de Cushing (su eficacia para esta última enfermedad está en duda).
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga; puede estar contraindicada en pacientes que reciben opiáceos.
- ▶ Efectos adversos: vómitos y diarrea; efectos sobre el SNC manifestados por inquietud, movimientos repetitivos o letargo; salivación y anorexia. Disminución de la audición/sordera, prurito, lamido, posibles escalofríos/temblores/sacudidas.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La selegilina está aprobada para su uso en perros en el tratamiento de la enfermedad de Cushing y para la disfunción cognitiva canina (también llamada "demencia del perro senil"). Su empleo para la enfermedad de Cushing es algo controvertido, ya que los estudios clínicos que evaluaron su eficacia han mostrado resultados decepcionantes. En las personas, la indicación primaria de la selegilina es el tratamiento adyuvante en la enfermedad de Parkinson.

Farmacología/Acciones

El mecanismo de acción de la selegilina para el tratamiento de la enfermedad de Cushing (hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria) es complejo; una explicación simplificada sería: en el hipotálamo, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) actúa para estimular la producción de ACTH en la pituitaria y la dopamina actúa inhibiendo su liberación. A medida que el perro envejece, hay tendencia a disminuir la producción de dopamina, lo que puede contribuir al desarrollo de la enfermedad de Cushing.

Debido a que la dopamina es metabolizada por la monoamino oxidasa-B (MAO-B) y la selegilina inhibe esta enzima, los niveles de dopamina pueden estar aumentados en los sitios receptores después de la administración de la selegilina. En teoría, esto permite que los niveles de dopamina y de CRH estén balanceados en el hipotálamo, lo que reduce, de esta forma, la cantidad de ACTH producida y, por último, de cortisol.

Si bien la selegilina está aprobada como inhibidor de la MAO-B, a dosis más altas que las autorizadas, la droga perderá su especificidad por la MAO-B y también inhibirá la MAO-A. Dos de los tres metabolitos de la selegilina son anfetamina y metanfetamina, que pueden contribuir tanto con la eficacia como con los efectos adversos de la droga.

Farmacocinética

Hay sólo información limitada disponible acerca de la farmacocinética de la droga en los caninos. Un estudio realizado en 4 perros mostró que la selegilina fue absorbida con rapidez y tuvo una biodisponibilidad absoluta del 10%. El volumen de distribución del compartimiento central fue de 7 L/kg, aproximadamente. La vida media terminal fue de casi 1 hora.

En las personas, la farmacocinética de la selegilina es muy variable entre pacientes. La droga tiene un alto efecto de primer paso con una extensa metabolización a L-desmetilselegilina, metilanfetamina y L-anfetamina. Cada uno de estos metabolitos es activo. Si bien la L-desmetilselegilina inhibe la MAO-B, los otros no lo hacen, pero son estimulantes del SNC. La droga es excretada en la orina, principalmente como metabolitos conjugados y no conjugados.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La selegilina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga. En las personas, está contraindicada en los pacientes que reciben meperidina y, posiblemente, también otros opioides.

El fabricante advierte que se deben realizar pruebas diagnósticas apropiadas para confirmar el diagnóstico antes de comenzar el tratamiento y no intentar tratar el hiperadrenocorticismo que no sea de origen pituitárico.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunicados en los perros incluyen: vómitos, diarrea, efectos neurológicos centrales (manifestados por inquietud, movimientos repetitivos o letargo), salivación y anorexia. Si los efectos gastrointestinales son un problema, suspender la administración de la droga durante unos pocos días y volver a comenzar con una dosis más baja. También se han documentado la disminución de la audición/sordera, prurito, lamido, escalofríos/temblores/sacudidas. El fabricante aconseja observar a los animales con cuidado por la posibilidad de respuestas atípicas.

Los efectos adversos comunicados en las personas incluyen náuseas (10%), alucinaciones, confusión, depresión, pérdida del equilibrio, insomnio e hipersexualidad. Estos efectos se observan debido a su naturaleza "subjetiva" y podrían ayudar a explicar los cambios de conducta no deseados en los caninos.

Debido a que la selegilina podría asociarse con uso abusivo por parte de las personas, los veterinarios deben estar alertas ante los "compradores". La selegilina es clasificada por la ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) como un agente clase 2 (alta posibilidad de abuso en caballos de carrera).

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de la selegilina en animales gestantes, reproductores o lactantes no ha sido establecida. Estudios en ratas no han demostrado teratogenicidad franca. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si la droga es excretada en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} oral en los animales de laboratorio fue de, aproximadamente, 200-445 mg/kg. Los limitados datos indican que los perros que recibieron 3 veces las dosis recomendadas mostraron signos de disminución de peso, salivación, reducción de la respuesta pupilar, jadeo, conductas estereotípicas y disminución de la elasticidad de la piel (deshidratación). Las sobredosis, si son graves, deben ser tratadas con los protocolos apropiados de vaciamiento intestinal y tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

La evaluación de la posibilidad de interacciones medicamentosas para la selegilina en perros es problemática. Hay una plétora de interacciones significativas con los inhibidores de la monoamino oxidasa en las personas para la selegilina, pero debido a las importantes diferencias entre especies en relación con las cantidades y localizaciones de la MAO-A y la MAO-B, y de los efectos de la selegilina a varias dosis sobre estas enzimas, estas interacciones pueden no aplicarse a los perros. Sin embargo, las siguientes son algunas de las más significativas o que podrían suceder en personas o animales que reciben selegilina, y podrían ser importantes en pacientes veterinarios; se aconseja tener cuidado, en particular si se usa selegilina a dosis más altas que las autorizadas:

- AMITRAZ. El fabricante recomienda no usar selegilina junto con amitraz (*Mitaban*®) en perros.
- BUPROPIÓN. Posibilidad de desarrollo del síndrome serotoninérgico.
- EFEDRINA. El fabricante recomienda no usar selegilina en forma concurrente con efedrina en los perros.
- MEPERIDINA. En algunas personas que reciben al mismo tiempo meperidina y un inhibidor de la MAO se han observado grave agitación, alucinaciones y muerte. Hasta que los datos sean clarificados, se recomienda no usar selegilina y meperidina juntas. Se ha recomendado una ventana de 2 semanas. Otros opioides (por ej., morfina) serían más seguros, pero se los debe usar con mucho cuidado (si es que deben ser usados).
- FENILPROPANOLAMINA, SEUDOEFEDRINA. Aumentan el riesgo de hipertensión, hiperpirexia.
- INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTO-NINA (por ej., fluoxetina). Podría ocurrir un síndrome serotoninérgico, si la selegilina se usa en forma concomitante con estos inhibidores.
- TRAMADOL. Su uso está contraindicado en las personas; se puede desencadenar un síndrome serotoninérgico, náuseas, vómitos y colapso cardiovascular.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS Y TETRACÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc.). Podría producirse un síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de la selegilina; no se aconseja el empleo de ambos productos al mismo tiempo; se sugiere una ventana de 2 semanas.

Posologías

CANINOS:

Para la enfermedad de Cushing:

a) 1 mg/kg, oral, por las mañanas (con alimento, si es necesario); volver a evaluar clínicamente en 2 meses; si no hay mejoría o los signos aumentan, se puede incrementar la dosis a 2 mg/kg 1 vez por día; si no hay mejoría, volver a evaluar el diagnóstico o considerar otro tratamiento (Prospecto del producto; Anipryl® - Pfizer).

Para la disfunción cognitiva canina:

- a) 0,5-1 mg/kg, oral, 1 vez por día, preferiblemente por las mañanas. En un comienzo, aproximar la dosis a 1 tableta entera; los ajustes de la dosis deben ser llevados a cabo según la respuesta y la tolerancia a la droga (Prospecto del producto; Anipryl® - Pfizer).
- b) 0,5-1 mg/kg, oral, 1 vez por día (dar con la comida) (Hoskins, 1999).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos: no hay correlación entre los resultados de la prueba de supresión con dexametasona a dosis baja y la eficacia clínica de la droga. El fabricante recomienda el examen físico y la historia del animal como métodos principales para evaluar la respuesta terapéutica.

Información al cliente

- Mantener el medicamento fuera del alcance de los niños.
- Control cercano de los pacientes, por la posibilidad de efectos colaterales.
- Los clientes deben ser advertidos acerca de la importancia de cumplir las instrucciones de la dosificación de la droga para poder evaluar en forma adecuada la respuesta terapéutica.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de selegilina, también conocido comúnmente como 1-deprenil, se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino, libremente soluble en agua. Tiene un pKa de 7,5.

El clorhidrato de selegilina puede también ser conocido como: deprenil, L-deprenil, selegilini hidrocloridum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas comercializadas para uso veterinario deben ser almacenadas a temperatura ambiente controlada (20-25 °C). Las tabletas y las cápsulas comercializadas para uso humano deben ser almacenadas a 15-30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Selegilina, clorhidrato de (tabletas para uso oral): 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg y 30 mg en blister con 30 tabletas; Anipryl® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Selegilina, clorhidrato de (tabletas y cápsulas): 1,25 mg (para desintegración oral) y 5 mg; Eldepryl® (Somerset); Carbex® (Du Pont Pharma); Zelapar® (Valeant Pharmaceuticals); genérico en tabletas; (Rx).

Selegilina, clorhidrato de (sistema transdérmico): 6 mg/24 horas (20 mg/20 cm²); 9 mg/24 horas (30 mg/30 cm²) y 12 mg/25 horas (40 mg/40 cm²); Emsam® (Bristol-Myers Squib); (Rx).

SERTRALINA, CLORHIDRATO DE

Zoloft®

INHIBIDOR SELECTIVO DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Consideraciones al recetar

- ▶ Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que puede ser útil para el tratamiento de varios problemas relacionados con el comportamiento en perros y gatos, que incluyen agresión, conductas relacionadas con la ansiedad y otras alteraciones obsesivo-compulsivas.
- D Cuidado: pacientes gerontes o aquellos con enfermedad hepática grave; puede requerirse un ajuste de las dosis.
- ▶ El perfil de efectos adversos no está bien establecido. Podría ser el siguiente: PERROS: anorexia, letargo, efectos gastrointestinales, ansiedad, irritabilidad, insomnio/hiperactividad o jadeo. Conducta agresiva en perros que eran normales. GATOS: sedación, disminución del apetito/anorexia, vómitos, diarrea, cambios de conducta (ansiedad, irritabilidad, disturbios del sueño) y cambios en los patrones de evacuación.
- ▶ Interacciones medicamentosas.
- ▶ En la actualidad, se dispone de formulaciones genéricas que tienen un costo relativamente bajo.

Usos/Indicaciones

La sertralina puede ser considerada para su uso en el tratamiento de varias alteraciones de la conducta en perros y gatos, que incluyen agresión y trastornos relacionados con la ansiedad y obsesivocompulsivos.

Farmacología/Acciones

La sertralina es un inhibidor altamente selectivo de la recaptación de la serotonina (5-hidroxitriptamina) en el SNC, de modo que potencia su actividad farmacológica. Parecería tener pocos efectos sobre la dopamina o la norepinefrina y, aparentemente, no tiene efecto sobre otros neurotransmisores.

Farmacocinética

En los perros, el volumen de distribución de la sertralina es 25 L/kg y tiene una afinidad del 97% por las proteínas plasmáticas. Hay un alto efecto de primer paso; la depuración es superior a 35 ml/kg/minuto. La bilis es la principal vía de excreción en el perro.

En las personas, los niveles máximos de la droga se producen 30-45 minutos después de la administración oral. Tiene una afinidad por las proteínas plasmáticas del 98%. La sertralina parece ser altamente metabolizada sobre todo a N-desmetilsertralina, un metabolito activo. Las vidas medias de eliminación para la sertralina y la desmetilsertralina promedian las 26 y 80 horas, respectivamente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquier otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, o en los que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa o cisaprida. Usar con cautela en gerontes y en pacientes con deterioro de la función hepática; puede requerirse la disminución de las dosis o prolongar el intervalo de dosificación.

Efectos adversos

El uso limitado de sertralina en perros y gatos hace difícil comparar su perfil de efectos adversos con el de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ej., fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina). En los perros, las drogas de este grupo pueden causar letargo, efectos gastrointestinales, ansiedad, irritabilidad, insomnio/hiperactividad o jadeo. La anorexia es un efecto colateral visto con frecuencia en los caninos (por lo general es transitorio y puede ser anulado por el aumento temporal de la palatabilidad del alimento y/o por la alimentación forzada a mano). Algunos perros evidencian anorexia persistente que impide seguir con el tratamiento. Se ha observado la presentación de conducta agresiva en animales que eran normales. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los gatos pueden causar sedación, disminución del apetito/anorexia, vómitos, diarrea, cambios de conducta (ansiedad, irritabilidad, disturbios del sueño) y cambios en los patrones de evacuación.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En las ratas y los conejos, la sertralina fue implicada en causar demora en la osificación. Disminuye la sobrevida de las crías en las ratas con exposición "in utero".

Se desconoce si la sertralina ingresa en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En casos de sobredosis, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden causar vómitos, diarrea, hipersalivación y letargo. El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con signos que incluyen tremores musculares, rigidez, agitación, hipertermia, vocalización, hiper o hipotensión, taquicardia, convulsiones, coma y muerte. La sobredosis en las personas con tan sólo 2,5 g han causado la muerte, pero un paciente sobrevivió después de haber tomado 13,5 g.

Hubo 469 exposiciones a la sertralina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De éstos casos, 430 fueron perros (38 con signos clínicos) y 37 fueron gatos (4 con signos clínicos); los restantes 2 casos fueron aves y 1 de especie no identificada, ninguno de los cuales mostró signos clínicos. Los hallazgos comunes descritos en perros en orden decreciente de frecuencia incluyeron: letargo, hiperactividad, taquicardia, agitación y midriasis. Los hallazgos comunes en gatos descritos en orden decreciente de frecuencia incluyeron: midriasis, agitación, anorexia y alucinaciones.

El manejo de las sobredosis con sertralina debe hacerse de manera agresiva por medio del tratamiento sintomático y de sostén. Los veterinarios deben contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener más instrucciones.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben sertralina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BUSPIRONA. Aumenta el riesgo del síndrome serotoninérgico.
- CIMETIDINA. Puede aumentar los niveles de sertralina.

- CIPROHEPTADINA. Puede disminuir o revertir los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- DIAZEPAM. La sertralina puede disminuir la depuración del diazepam.
- ISONIAZIDA. Aumenta el riesgo del síndrome serotoninérgico.
- INHIBIDORES DE LA MAO (incluyendo amitraz y, quizás, selegilina). Alto riesgo de desarrollo de síndrome serotoninérgico; esta combinación de drogas está contraindicada; en las personas se sugiere un período de lavado de 5 semanas después de suspender la administración de sertralina y 2 semanas después de suspender la administración de un inhibidor de la MAO.
- PENTAZOCINA. Son posibles los efectos adversos similares a los del síndrome serotoninérgico.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (por ej., clomipramina, amitriptilina). La sertralina puede aumentar los niveles en sangre de estos antidepresivos y el riesgo de síndrome serotoninérgico.
- WARFARINA. La sertralina puede aumentar el riesgo de sangrado.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones o consideraciones de laboratorio.

Posologías

■ CANINOS:

- a) Para el tratamiento de los desórdenes compulsivos: 2-4 mg/kg, oral, 1 vez por día o divididos en 2 tomas diarias (Landsberg, 2004).
- b) 1-2 mg/kg, oral, cada 24 horas (1 vez por día) (permitir transcurrir 6-8 semanas para la evaluación inicial de los resultados) (Virga, 2005b).
- c) 1-3 mg/kg, oral, 1 vez por día. El plan es usar la droga por un tiempo limitado (3-6 meses) mientras se efectúa también un programa de modificación de la conducta. El animal debe aprender el comportamiento apropiado en las situaciones previamente problemáticas. Luego, se suspende el medicamento en forma gradual en un período de 2-4 semanas, mediante la disminución de la dosis en un 50% cada semana (Neilson, 2002).
- d) Para el tratamiento de los problemas de conducta: 0,25-0,5 mg/kg, oral, cada 24 horas (1 vez por día). Nota: se los debe tratar durante un mínimo de 3-5 semanas para evaluar los efectos; luego tratar hasta la desaparición de los signos o hasta que estén en un nivel constante reducido, durante un mínimo de 1-2 meses. Por último, tratar durante al menos otros 1-2 meses, de forma tal de asegurarse la confiabilidad de la evaluación. Para suspender la medicación, hacerlo gradualmente en un lapso de 3-5 semanas (o más). El tratamiento debe prolongarse durante, por lo menos, 4-6 meses a partir de su inicio (Overall, 2001).
- e) Para los desórdenes compulsivos y la ansiedad: 1-4 mg/kg, oral, cada 24 horas (1 vez por día) (Seibert, 2003).

FELINOS:

- a) Para el tratamiento de los desórdenes compulsivos: 0,5 mg/kg, oral, 1 vez por día (Landsberg, 2004).
- b) Para la marcación de orina (aspersión), agresión, ansiedad (incluyendo la suciedad en la casa por ansiedad, fobias y miedos: 0,5-1 mg/kg, oral, cada 24 horas (1 vez por día) (Virga, 2002).
- c) Para el tratamiento de los problemas de conducta: 1 mg/kg, oral, cada 24 horas (1 vez por día). Nota: se los debe tratar

durante un mínimo de 3-5 semanas para evaluar los efectos; luego tratar hasta la desaparición de los signos o hasta que estén en un nivel constante reducido, durante un mínimo de 1-2 meses. Por último, tratar durante al menos otros 1-2 meses de forma tal de asegurarse la confiabilidad de la evaluación. Para suspender la medicación, hacerlo gradualmente en un lapso de 3-5 semanas (o más). El tratamiento debe prolongarse durante por lo menos 4-6 meses desde su inicio (Overall, 2001).

- d) Para el tratamiento de la agresión por miedo, afecto o dominio: 0,5-1 mg/kg, oral, 1 vez por día (Crowell-Davis, 2003b; Crowell-Davis, 2003a).
- e) Para el tratamiento de los desórdenes compulsivos y la ansiedad: 0,5-1 mg/kg, oral, cada 24 horas (1 vez por día) (Seibert, 2003).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos; incluyendo apetito (peso).
- Considerar realizar valores basales de la función hepática y electrocardiograma; volver a evaluar, según sea necesario.

Información al cliente

- Debido a que la sertralina aún no ha tenido un amplio uso en perros y gatos, sus perfiles de efectos adversos y de eficacia no han sido completamente determinados todavía, y los clientes deben comunicar al veterinario cualquier hallazgo anormal significativo.
- Los clientes deben comprender que es poco probable que esta droga tenga efecto inmediato (o en un corto plazo) y se deben comprometer a usarla durante meses para determinar la eficacia.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de sertralina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; se presenta como un polvo cristalino blanco, poco soluble en agua y alcohol isopropílico; es muy poco soluble en etanol. La solución oral comercializada contiene etanol al 12% y tiene esencia mentolada.

La sertralina también puede ser conocida como: CP-51974, CP-51974-1, Altruline®, Anilar®, Aremis®, Atenix®, Besitran®, Bicromil®, Gladem®, Insertec®, Irradial®, Lustral®, Novativ®, Sealdin®, Serad®, Sercerin®, Serlain®, Serta®, Tatig®, Tolrest®, Tresleen® y Zoloft®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas y la solución oral de sertralina comerciales deben ser almacenadas a temperatura ambiente controlada (25 °C); se permite el traslado del producto a 15-30 °C. El fabricante indica diluir la solución oral sólo en los siguientes líquidos: agua, jugo de naranja, jenjibre, limonada o lima/limón; usar inmediatamente después de la dilución.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sertralina, clorhidrato de (tabletas): 25 mg, 50 mg y 100 mg (como base); Zoloft® (Pfizer); genérico; (Rx).

Sertraline, clorhidrato de (concentrado oral): 20 mg/ml en 60 ml; Zoloft® (Pfizer); (Rx).

SEUDOEFEDRINA, CLORHIDRATO DE

Equiphed®, Sudafed®

SIMPATICOMIMÉTICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Simpaticomimético de uso oral empleado, principalmente, para la hipotonía del esfínter uretral. cuando no se cuenta con fenilpropanolamina.
- De Cuidado: glaucoma, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, diabetes mellitus, desórdenes cardiovasculares o hipertensión.
- ▶ Efectos adversos: inquietud, irritabilidad, hipertensión y anorexia.
- ▶ Empleo restringido en los Estados Unidos; puede ser usada como precursor para la elaboración de la metanfetamina.

Usos/Indicaciones

La seudoefedrina es usada, principalmente, como un sustituto de la fenilpropanolamina para el tratamiento de la incontinencia urinaria en los perros. También puede utilizarse como descongestivo por vía oral.

Farmacología/Acciones

Si bien los mecanismo de acción exactos de la seudoefedrina no han sido determinados, se cree que estimula de manera indirecta los receptores alfa y beta-adrenérgicos (en menor grado), al causar la liberación de norepinefrina.

Los efectos farmacológicos de la seudoefedrina incluyen aumento de la vasoconstricción, frecuencia cardíaca, flujo coronario y presión sanguíneos, leve estimulación del SNC y disminución de la congestión nasal y el apetito. La seudoefedrina también puede aumentar el tono del esfínter uretral y producir el cierre del cuello vesical.

Farmacocinética

La seudoefedrina se absorbe con rapidez y casi por completo desde el tracto gastrointestinal. La presencia de alimento puede demorar algo la absorción, pero no la extensión. En los niños, el volumen de distribución aparente es 2,5 L/kg. La seudoefedrina se metaboliza sólo en forma parcial y la mayor parte se excreta sin cambios por orina. El pH urinario puede afectar la velocidad de excreción. La orina alcalina (pH 8) puede prolongar la vida media, mientras que la orina ácida (pH 5) puede disminuirla.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La seudoefedrina debe ser usada con cuidado en los pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, diabetes mellitus, desórdenes cardiovasculares o hipertensión.

Efectos adversos

Los efectos adversos están relacionados con la dosis y son de naturaleza adrenérgica con excitación del SNC/inquietud/insomnio, y el observado con mayor frencuencia a las dosis usuales es la frecuencia cardíaca rápida. Es posible la disminución del apetito. Los

aumentos en la presión sanguínea y las arritmias son posibles en los individuos susceptibles, en particular en altas dosis.

Debido a que la seudoefedrina puede ser utilizada para elaborar metanfetamina, se debe estar alerta por clientes que quieran comprar grandes cantidades de este medicamento.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha establecido el empleo seguro de la droga durante la gestación; usarla con cuidado. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en las personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

En los pacientes humanos no se recomienda la administración sistémica de seudoefedrina durante la lactancia, ya que la droga ingresa en la leche materna, y los niños lactantes pueden ser muy susceptibles a sus efectos. Usar con precaución en los pacientes veterinarios.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis de seudoefedrina pueden causar hipertermia, midriasis, taquicardia, vómitos, desorientación y convulsiones. En los pequeños animales, las reacciones adversas pueden desarrollarse a las dosis de 5-6 mg/kg. Con dosis de 10-12 mg/kg han ocurrido muertes.

Hubo 53 exposiciones a la seudoefedrina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca. org) durante el período 2005-2006. Todos estos casos fueron perros, 6 de los cuales evidenciaron signos clínicos. Los hallazgos comunes registrados en estos animales en orden decreciente de frecuencia incluyeron: ataxia, vómito, temblores, convulsiones y ceguera.

Las grandes sobredosis deben ser tratadas con procedimientos de evacuación gástrica (si no están contraindicados); además, realizar según necesidad tratamiento de sostén y sintomático (por ej., propranolol para la taquicardia, diazepam para las convulsiones). Las fenotiacinas son las preferidas para tratar la hiperactividad, la agitación y los tremores, ya que el diazepam puede empeorar la disforia. Se recomienda contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener más pautas en caso de ocurrir una gran sobredosis con seudoefedrina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben seudoefedrina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (por ej., amitraz y, posiblemente, selegilina). La seudoefedrina no debe ser administrada dentro de las dos semanas en un paciente que ha recibido inhibidores de la MAO.
- RESERPINA. Ante la administración conjunta, aumenta la posibilidad de hipertensión.
- OTROS SIMPATICOMIMÉTICOS. La fenilpropanolamina no debe ser administrada con otros simpaticomiméticos (por ej., efedrina), ya que puede producirse toxicidad.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc.). Aumenta la posibilidad de hipertensión ante la administración conjunta.

Posologias

CANINOS:

a) Para la incontinencia urinaria o como descongestivo: 0,2-0,4 mg/kg (o en la práctica 15-60 mg totales), oral, cada 8-12 horas (Tilley y Smith, 2000).

- EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)
 - a) Cuando un antihistamínico/descongestivo puede ser útil usando gránulos orales de pirilamina/seudoefedrina: 1 cucharada sopera llena por cada 450 kg. Se puede mezclar con el alimento y repetir a intervalos de 12 horas, si es necesario. No usar al menos 72 horas antes de una prueba deportiva (Información en el prospecto del producto; productos veterinarios enumerados más adelante).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos (frecuencia cardíaca, estimulación del SNC, apetito).

Información al cliente

- Para que esta droga sea efectiva, debe ser administrada siguiendo las instrucciones dadas por el veterinario; si se pasan por alto dosis, su efecto quedará anulado. Puede tomar varios días observar el beneficio completo.
- Contactar con el veterinario si el animal muestra cambios en la conducta (inquietud, irritabilidad), o si la incontinencia persiste o aumenta.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de seudoefedrina, un simpaticomimético, es el esteroisómero de la efedrina. Se presenta como polvo fino o cristales blancos a blanquecinos. Aproximadamente, 2 g son solubles en 1 ml de agua.

La seudoefedrina puede también ser conocida como: seudoefedrini, pseudoefedrina, Equi-Phar Equi-Hist 1200 Granules®, Drixoral®, Equiphed®, Histgranules®, Sudafed® y Tri-Hist®.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos con seudoefedrina para uso oral deben ser almacenados a temperatura ambiente en envases herméticos. Las preparaciones líquidas orales deben ser protegidas de la luz y el congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

En los Estados Unidos, la seudoefedrina es clasificada como droga clase 1 (drogas que pueden ser usadas como precursores en la elaboración de metanfetaminas), y en algunos estados puede ser una sustancia controlada o tener otras restricciones sobre su venta. Estar alertas por personas que desean comprar este medicamento.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Seudoefedrina, clorhidrato de: 600 mg/30g con 600 mg de maleato de pirilamina/30 g; gránulos en envases de 600 g, 2,25 kg y 4,5 kg; Equiphed® (AHC), Equi Phar Equi-Hist 1200 Granules® (Vedco); Tri-Hist® Granules (Neogen); Histgranules® (Butler); (Rx). Aprobado para su uso en caballos no destinados a la producción de alimento. No usar durante al menos 72 horas antes de una prueba deportiva.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Seudoefedrina, clorhidrato de (tabletas y cápsulas): 15 mg (masticable), 30 mg (regular y en gel blando) y 60 mg; 120 mg y 250 mg en sistemas de liberación extendida/controlada. Un nombre comercial común es *Sudafed®*, pero hay muchos otros y además hay productos genéricos con seudoefedrina. Todos los productos

son de venta libre, pero ella está, en la actualidad, restringida a un "detrás del mostrador".

Seudoefedrina, sulfato de (tabletas de liberación extendida): 120 mg; *Drixoral 12 Hour Non-Drowsy Formula*® (Schering-Plough Healthcare); (producto de venta libre, restringida).

Seudoefedrina (líquido): 3 mg/ml y 6 mg/ml en envases de 118 ml, 120 ml, 237 ml, 480 ml y 3,8 L. Un nombre comercial común es *Sudafed*® pero hay muchos otros, incluyendo genéricos. Todos son de venta libre, pero restringida.

Seudoefedrina (gotas orales): 7,5 mg/0,8 ml en 15 ml y 30 ml; (venta libre, restringida).

SEVELAMER, CLORHIDRATO DE

Renagel®

AGENTE LIGADOR DEL FÓSFORO

Consideraciones al recetar

- Agente ligador del fósforo (en el intestino) usado para la hiperfosfatemia asociada con la insuficiencia renal crónica.
- Puede ser útil si el paciente no puede tolerar sales de aluminio o si no hay sales de aluminio disponibles en el comercio.
- Es costoso cuando se compara con los productos del hidróxido de aluminio o el carbonato de calcio.
- Interacciones medicamentosas, que incluyen los nutrientes.

Usos/Indicaciones

El sevelamer puede ser útil para el tratamiento de la hiperfosfatemia asociada con la insuficiencia renal crónica, en particular cuando no se tolera la administración oral de sales de aluminio.

Farmacología/Acciones

El sevelamer se une al fósforo en el intestino; cuando se combina con una disminución del fósforo en la dieta, puede provocar reducciones significativas de sus niveles séricos. También reduce el nivel sérico de las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol total.

Farmacocinética

El sevelamer se administra por vía oral, pero no se absorbe a nivel sistémico.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El sevelamer está contraindicado en pacientes con hipofosfatemia u obstrucción intestinal, y en aquellos con hipersensibilidad a la droga.

Efectos adversos

Los efectos adversos en las personas fueron los mismos que los inducidos por el grupo placebo. Es posible la presentación de efectos gastrointestinales.

Debido a que la absorción oral de la vitamina puede estar reducida por el sevelamer, considerar el agregado de suplementos vitamínicos durante el tratamiento.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad durante la gestación no ha sido establecida; debido a la posibilidad de la fijación de las vitaminas, puede ser necesaria la suplementación (tanto hidrosolubles como liposolubles). En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No hay estudios adecuados ni bien controlados en madres lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Como esta droga no se absorbe, la posibilidad de toxicidad parece ser despreciable.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben sevelamer, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTICONVULSIVANTES (por vía oral). El sevelamer puede reducir la absorción oral de estas drogas; administrar los anticonvulsivantes al menos 1 hora antes o 3 horas después de haber dado las cápsulas de sevelamer.
- ANTIARRÍTMICOS (por vía oral). El sevelamer puede reducir la absorción oral del antiarrítmico; darlo al menos 1 hora antes o 3 horas después de las cápsulas de sevelamer.
- CIPROFLOXACINA. La administración concurrente con sevelamer puede disminuir la absorción en un 50%; administrar la ciprofloxacina u otras fluoroquinolonas orales al menos 1 hora antes o 3 horas después del sevelamer.
- MEDICAMENTOS ORALES. Hay sólo unos pocos medicamentos que tienen una reducción documentada de la absorción cuando se los administra por vía oral junto con el sevelamer; considerar administrar otras drogas por separado, en particular aquellas con estrecho índice terapéutico.
- VITAMINAS. El sevelamer puede reducir la absorción de las vitaminas desde el alimento; considerar la administración de suplementos vitamínicos por separado.

Posologías

CANINOS:

a) Para perros de talla mediana a grande: 400 mg, oral, con las comidas (Vaden, 2007).

FELINOS:

a) Se ha usado el producto a una dosis de 200 mg, 2-3 veces por día. Parecería ser seguro y efectivo (Sparkes, 2006a).

Controles

- Fósforo sérico (y otros electrólitos, como calcio, bicarbonato, cloruro).
- Considerar determinar valores de los parámetros de coagulación antes y después del tratamiento con sevelamer, ya que la droga puede alterar la absorción de la vitamina K.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de sevelamer, un agente ligador del fósforo, es un químico complejo hidrofílico pero insoluble en agua.

El sevelamer también puede ser conocido como GT16-026A y Renagel®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas de sevelamer deben ser almacenadas a temperatura ambiente y protegidas de la humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sevelamer, clorhidrato de (tabletas): 400 mg y 800 mg (sobre una base anhidra); Renagel® (Genzyme); (Rx).

SEVOFLURANO

SevoFlo®, Ultane®

ANESTÉSICO INHALATORIO

Consideraciones al recetar

- Anestésico inhalatorio similar al isoflurano, pero con inducción y recuperación más rápidas.
- ▶ En la actualidad, es más costoso que el isoflurano.

Usos/Indicaciones

El sevoflurano puede ser útil en varias especies cuando se desea una rápida inducción y/o una rápida recuperación con un anestésico inhalatorio.

Farmacología/Acciones

Si bien no se conoce con precisión el mecanismo de los efectos anestésicos generales que ejercen los anestésicos inhalatorios, éstos podrían interferir con el funcionamiento de las neuronas cerebrales por su acción a nivel de la matriz lípida de la membrana. El sevoflurano tiene un coeficiente de partición sangre:gas muy bajo (0,6) que permite una muy veloz inducción y recuperación. Es posible una rápida inducción por máscara.

Los efectos farmacológicos del sevoflurano son similares a los del isoflurano e incluyen: depresión del SNC, depresión de los centros reguladores de la temperatura corporal, aumento del flujo sanguíneo cerebral, depresión respiratoria, hipotensión, vasodilatación, depresión miocárdica (menos que el halotano) y relajación muscular.

La concentración alveolar mínima (CAM; expuesto en %) en el oxígeno informada para el sevoflurano en varias especies es: perros = 2,09-2,4; gatos = 2,58; caballos = 2,31; ovinos = 3,3; porcinos = 1,97-2,66; humanos (adultos) = 1,71-2,05. Hay varios factores que pueden afectar la CAM (estado ácido/base, temperatura, uso de otros depresores del SNC, edad, enfermedad aguda en curso, etc.).

Farmacocinética

Debido a su baja solubilidad en sangre, sólo se requiere que pequeñas concentraciones de sevoflurano se disuelvan en la sangre antes de que se alcance un equilibrio entre la presión parcial alveolar y la presión parcial arterial. Esta baja solubilidad significa que el sevoflurano es rápidamente eliminado de los pulmones. Se desconoce en qué porcentaje el sevofluorano se une a las proteínas plasmáticas. La mayor parte de este fármaco se excreta a través de los pulmones, pero alrededor del 3% de la dosis se metaboliza en el hígado, mediante la isoenzima ZE1 del sistema citocromo P450.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El sevoflurano está contraindicado en pacientes con antecedentes o predisposición a hipertermia maligna. Debe ser usado con cuidado (beneficios vs riesgo) en pacientes con aumento de líquido cefalorraquídeo o trauma craneano, o en aquellos con insuficiencia renal.

Debido a su rápida acción, se debe tener cuidado para no sobredosificar durante la fase de inducción. La rápida recuperación asociada con el sevoflurano justifica tener precaución (y usar la sedación apropiada durante la fase de recuperación), en particular en los grandes animales.

Los pacientes gerontes pueden requerir menor cantidad de anestésico inhalatorio.

El sevoflurano no parece ser una buena elección para conejos (retienen el aliento, forcejean).

Efectos adversos

El sevoflurano parece ser bien tolerado. Puede presentarse hipotensión y se considera que es un efecto relacionado con la dosis. Se ha descrito la presentación de depresión respiratoria (dependiente de la dosis) y efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, íleo). Si bien la depresión cardíaca es mínima a la dosis que causa un plano anestésico quirúrgico, puede ocurrir; la bradicardia es posible.

La hipertermia maligna puede ser desencadenada por este agente (al igual que con otros anestésicos inhalatorios).

El sevoflurano puede reaccionar con los absorbentes de dióxido de carbono para producir un compuesto "A", una nefrotoxina. No obstante, después de un extenso empleo clínico en las personas, no se ha evidenciado que la nefrotoxicidad sea de importancia clínica.

El sevoflurano debe ser usado con un vaporizador de precisión específico para tal agente.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se ha demostrado fetotoxicidad ni teratogenicidad en los estudios llevados a cabo en animales de laboratorio, pero no se ha establecido una seguridad definitiva para su uso durante la gestación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En caso de una sobredosis, suspender la administración de sevoflurano; mantener la vía aérea permeable y dar sostén cardiorrespiratorio, si es necesario.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo sevoflurano, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS, LINCOSAMIDAS. Pueden aumentar el bloqueo neuromuscular.
- BARBITÚRICOS (fenobarbital, pentobarbital, etc.). Pueden aumentar la concentración de fluoruros inorgánicos.
- ISONIAZIDA. Puede aumentar la concentración de fluoruros inorgánicos.
- MIDAZOLAM. Puede potenciar los efectos del sevoflurano; disminuye la CAM.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES (atracurio, pancuronio, vecuronio). Puede ocurrir un bloqueo neuromuscular aditivo.
- OPIÁCEOS. Pueden potenciar los efectos del sevoflurano; disminuye la CAM.

- HIERBA DE ST. JOHN. Aumenta el riesgo de complicaciones anestésicas; se recomienda suspender la administración de la hierba de St. John unos 5 días antes de la cirugía.
- SUCCINILCOLINA. El sevoflurano puede aumentar los efectos.
- SIMPATICOMIMÉTICOS (dopamina, epinefrina, norepinefrina, efedrina, metaraminol). Si bien el sevoflurano sensibiliza el miocardio a los efectos de los simpaticomiméticos en menor medida que el halotano, las arritmias aún siguen siendo posibles. Se aconseja tener cuidado y mantener el control correspondiente.
- VERAPAMILO. Puede causar cardiodepresión.

Consideraciones de laboratorio

■ Los anestésicos inhalatorios pueden causar un aumento transitorio en los valores correspondientes a las pruebas de función hepática, el recuento leucocitario y la glucosa.

Posologías

La concentración alveolar mínima (CAM; expuesto en %) en el oxígeno informada para el sevoflurano en varias especies es: perros = 2,09-2,4; gatos = 2,58; caballos = 2,31; ovinos = 3,3; porcinos = 1,97-2,66; humanos (adultos) = 1,71-2,05. Hay varios factores que pueden afectar la CAM (estado ácido/base, temperatura, uso de otros depresores del SNC, edad, enfermedad aguda en curso, etc.).

CANINOS:

Concentración inspirada: es necesario saber cuál es la concentración liberada de SevoFlo® (sevoflurano). Debido a que la profundidad de la anestesia puede alterarse con facilidad y rapidez, sólo se deben usar vaporizadores que permitan predecir las concentraciones de sevoflurano. Se debe emplear un equipo de precisión específicamente calibrado para el sevoflurano. Esta droga no posee estabilizante. Nada en el producto altera la calibración ni la operación del vaporizador. La administración de la anestesia general debe ser individualizada, basándose en la respuesta del paciente. Cuando se usa sevoflurano, se debe controlar al paciente en forma continua, mantener sus vías aéreas permeables, y tener rápidamente disponible la posibilidad de ventilación artificial y suplementación con oxígeno.

Remplazo de los absorbentes de CO2 desecado: cuando un profesional sospecha que el absorbente de CO, puede estar desecado, éste debe ser remplazado. Cuando el sevoflurano es expuesto a los absorbentes de CO, se genera una reacción exotérmica. Esta reacción es aumentada cuando los absorbentes de CO, están desecados.

Premedicación. No hay una premedicación específica indicada o contraindicada con el sevoflurano. La necesidad para premedicar y la elección de la premedicación quedan a criterio del veterinario. La dosis preanestésica de la premedicación puede ser más baja que la indicada en los prospectos para su uso como medicamento único.

Inducción. Para inducción de la anestesia general por máscara en un perro sano, se emplea una concentración de sevoflurano al 7% en oxígeno. Es de esperar que esta concentración produzca anestesia quirúrgica en 3 a 14 minutos. Debido a que los cambios en la profundidad anestésica son rápidos y dependen de la dosis, se debe tener cuidado para evitar una sobredosis. La ventilación debe ser controlada de cerca en el perro y según sea necesario, hay que efectuar las medidas de sostén, incluyendo suplementación con oxígeno y/o ventilación asistida.

Mantenimiento. El producto SevoFlo® puede ser usado para el mantenimiento de la anestesia después de hacer una inducción por máscara usando sevoflurano, o luego de la inducción con agentes inyectables. La concentración de vapor necesaria para mantener la anestesia es mucho menor que la requerida para la inducción. Los niveles quirúrgicos de anestesia en un perro sano pueden mantenerse con concentraciones inhaladas de sevoflurano al 3,7-4% en oxígeno en ausencia de premedicación, y al 3,3-3,6% con premedicación. El uso de agentes inductores inyectables sin premedicación tiene poco efecto sobre la concentración del sevoflurano requerida para el mantenimiento. Los regímenes anestésicos que incluyen premedicación con opioides, alfa,-agonistas, benzodiacepinas o fenotiacinas permitirán el uso de concentraciones más bajas de sevoflurano para el mantenimiento (Instrucciones en el prospecto del producto; SevoFlo® - Abbott Animal Health).

Controles

- Estado respiratorio y ventilatorio.
- Ritmo y frecuencia cardíacos; presión sanguínea (en particular, en los pacientes "en riesgo").
- Nivel de anestesia.

Química/Sinónimos

El sevoflurano es un anestésico inhalatorio éter isopropilo con un peso molecular de 200, una presión de saturación de vapor a 20 °C de 160 mm Hg y un punto de ebullición de 58,5 °C. Se informa que tiene un olor placentero y no es irritante para las vías aéreas. No es inflamable ni explosivo. Es un líquido transparente e incoloro, miscible con etanol o éter, y poco soluble en agua.

El sevoflurano puede también ser conocido como: BAX-3084, MR-654, Sevocris®, SevoFlo®, Sevorane® o Ultane®.

Almacenamiento/Estabilidad

El sevoflurano debe ser almacenado a temperatura ambiente. No reacciona con el metal.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Sevoflurano: botellas con 250 ml; SevoFlo® (Abbott); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sevoflurano: botellas con 250 ml; Ultane® (Abbott); (Rx).

SILDENAFIL, CITRATO DE

Viagra®, Revatio®

VASODILATADOR; INHIBIDOR DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5

Consideraciones al recetar

- ▶ Usado en medicina veterinaria para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.
- ▶ Contraindicado si los pacientes están recibiendo nitratos orgánicos.
- ▶ Los efectos adversos no son bien conocidos; es posible la presentación de enrojecimiento cutáneo inguinal y efectos gastrointestinales.
- El tratamiento puede ser costoso.

Usos/Indicaciones

El sildenafil puede ser útil en el tratamiento adyuvante de la hipertensión pulmonar en los pequeños animales.

En las personas, el sildenafil está indicado para la disfunción eréctil o la hipertensión pulmonar.

Farmacología/Acciones

El sildenafil inhibe la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica para el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) que se encuentra en el músculo liso de la vasculatura pulmonar, el cuerpo cavernoso peneano y en cualquier otro lugar, donde la PDE5 es responsable de la degradación del GMPc. El sildenafil aumenta el GMPc lo que resulta en vasodilatación mediada por óxido nítrico dentro de las células musculares lisas de los vasos pulmonares.

Farmacocinética

La farmacocinética del sildenafil ha sido descrita en los perros (Walker, Ackland y col., 1999). La biodisponibilidad oral es, aproximadamente, 50% (más alta que en las personas); el volumen de distribución es 5,2 L/kg (vs 1,2 L/kg en las personas); la vida media de eliminación es de aproximadamente 6 horas (significativa variación entre pacientes; la vida media promedio en las personas es de unas 4 horas).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El sildenafil no debe ser usado junto con nitratos (véase Interacciones medicamentosas) o en pacientes con hipersensibilidad documentada a la droga.

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular del paciente con enfermedad pulmonar venooclusiva.

Usar con mucha precaución en pacientes con hipotensión en reposo, depleción de líquidos, grave obstrucción del flujo de salida ventricular o disfunción autónoma.

Efectos adversos

Debido al uso limitado en perros, el perfil de efectos adversos no es completamente conocido. Se ha descrito el desarrollo de enrojecimiento cutáneo en la región inguinal y efectos gastrointestinales. En las personas se ha documentado la presentación de dolor de cabeza, disturbios visuales, dispepsia, congestión nasal, mialgia, priapismo, mareo y dolor de espalda.

Seguridad en reproducción y lactancia

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas y conejas preñadas, a una dosis de 200 mg/kg/día durante la organogénesis. En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, no se observaron efectos adversos a la dosis de 30 mg/kg/día. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si el sildenafil o sus metabolitos son excretados en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible. Una mujer adulta ingirió 2000 mg y sobrevivió, pero desarrolló taquicardia, cambios electrocardiográficos inespecíficos a nivel ST-T, dolor de cabeza, mareo y enrojecimiento cutáneo.

Es de esperar que la sobredosis en animales refleje el perfil de efectos adversos; realizar el tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo sildenafil, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BLOQUEANTES ALFA-ADRENÉRGICOS (por ej., pentolamina, fenotiacinas, fenoxibenzamina). Pueden aumentar los efectos hipotensores.
- AMLODIPINA. Puede aumentar los efectos hipotensores.
- DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS, HIPOTENSORAS. Podrían aumentar los efectos hipotensores.
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, itraconazol). Pueden disminuir el metabolismo del sildenafil y aumentar el área bajo la curva.
- CIMETIDINA. Puede reducir el metabolismo del sildenafil y aumentar el área bajo la curva.
- ERITROMICINA, CLARITROMICINA. Pueden reducir el metabolismo del sildenafil y aumentar el área bajo la curva.
- HEPARINA. Puede aumentar los riesgos de sangrado.
- NITRATOS (por ej., nitroglicerina, isosorbida). Puede haber un aumento significativo del efecto vasodilatador; posible hipotensión con riesgo para la vida del paciente.
- NITROPRUSIATO DE SODIO. Importante potenciación de los efectos vasodilatadores; posible hipotensión con riesgo para la vida del paciente.
- FENOBARBITAL. Puede disminuir las concentraciones del sildenafil.
- RIFAMPINA. Puede disminuir las concentraciones del sildenafil.

Consideraciones de laboratorio

No se encontró ninguna.

Posologías

CANINOS Y FELINOS:

Perros: tomado de un estudio retrospectivo; la dosis media fue 1,9 mg/kg (rango: 0,5-2,7 mg/kg) cada 8-24 horas. Los perros también pueden haber sido tratados con oxígeno, inhibidores de la ECA, furosemida, amlodipina, diltiazem, teofilina, fenobarbital y/o antibióticos (Bach, Rozanski y col., 2006).

Para la hipertensión pulmonar documentada con Doppler, la enfermedad pulmonar crónica, y la insuficiencia cardíaca derecha (dirofilariasis cardíaca; congénita): 0,5-1 mg/kg oral 2 veces por día (dosis más altas [2-3 mg/kg 3 veces por día] pueden ser toleradas y necesitadas) (Tilley, 2007).

Controles

- Eficacia clínica (mejoramiento del cuadro de síncope, tos, esfuerzo respiratorio).
- Presión arterial pulmonar, presión sanguínea sistémica.

Información al cliente

 Los clientes deben conocer la naturaleza experimental del uso de este medicamento en los pequeños animales y los costos del tratamiento.

Ouimica/Sinónimos

El citrato de sildenafil se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino, con una solubilidad en agua de 3,5 mg/ml y un peso molecular de 666,7.

El sildenafil también puede ser conocido como UK 92480, UK 92480-10, Aphrodil®, Revatio® o Viagra®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de sildenafil deben ser almacenadas a temperatura ambiente (25 °C; 77 °F); se permiten traslados a 15-30 °C (59-

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sildenafil, citrato de (tabletas): 20 mg (de sildenafil); Revatio® (Pfizer); (Rx).

Sildenafil, citrato de (tabletas): 25 mg, 50 mg y 100 mg (de sildenafil); Viagra® (Pfizer); (Rx).

SILIMARIN CARDO LECHERO

Marin®

NUTRACÉUTICO HEPATOPROTECTOR

Consideraciones al recetar

- Nutracéutico que puede ser útil para el tratamiento de las enfermedades hepáticas agudas y crónicas y la cirrosis; también como agente hepatoprotector cuando se ingirieron hepatotoxinas. (por ej., Aminita phalloide).
- Parece ser bien tolerada; podría causar efectos gastrointestinales.
- No confundir el cardo lechero con el cardo bendito.
- ▶ Posibles interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

Si bien se carece de estudios controlados que demuestren la eficacia, y no hay una formulación y una concentración estandarizada del silimarin, se lo usa en varias enfermedades hepáticas en las personas y los animales de compañía (aves, perros, gatos, caballos, conejos). Es de gran interés para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica y aguda, la cirrosis, y como hepatoprotector en caso de ingestión de hepatotoxinas (por ej., Aminita phalloide, "hongos de la muerte").

Farmacología/Acciones

El silimarin tiene varias acciones farmacológicas que pueden contribuir a sus aparentes efectos en el tratamiento de las enfermedades hepáticas. Inhibe la lípido peroxidasa y la beta-glucuronidasa, y actúa como antioxidante y captador de radicales libres. El silimarin también inhibe los efectos citotóxicos, inflamatorios y apoptóticos del factor de necrosis tumoral. Al parecer, puede alterar la membrana celular externa de los hepatocitos, lo que impide la penetración de la toxina. Se piensa que el silimarin reduce la formación del colágeno hepático y aumenta el contenido de glutatión hepático.

En las personas, el silimarin tiene una biodisponibilidad oral inferior al 50% y alcanza su nivel máximo 2-4 horas posteriores a la administración. Cuando la silibinina (silibin, silibida) forma un complejo con la fosfatidilcolina, la absorción por vía oral puede aumentar. La droga experimenta una extensa circulación enterohepática y tiene concentraciones significativamente más elevadas en las células del hígado y la bilis que en el plasma. La vida media de eliminación en las personas promedia las 6 horas. La mayor parte de la droga se elimina sin cambios por materia fecal, pero el 20-40% es convertido en conjugados glucurónidos y sulfatos, los cuales son eliminados con las heces; sólo alrededor del 8% se elimina por orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No hay contraindicaciones absolutas para el silimarin en los animales. Extractos de ciertas partes de la planta de cardo lechero (no las semillas, las cuales son usadas para hacer el extracto de silimarin) pueden poseer actividad estrogenomimética, y no deben ser empleados en pacientes en los que la administración de estrógenos está contraindicada.

Efectos adversos

El silimarin parece ser bien tolerado cuando se lo administra por vía oral. En algunas personas, se han presentado alteraciones gastrointestinales (náuseas a diarrea). Los pacientes que tienen alergias a otros miembros de la familia de plantas Asteraceae/Compositae (que incluye, ambrosía, caléndula, margaritas, etc.) pueden exhibir reacciones alérgicas a los derivados del cardo lechero. No confundir el cardo lechero con el cardo bendito.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se dispone de datos sobre la seguridad del silimarin durante la gestación o la lactancia; hay que enfrentar sus posibles beneficios a lo incierto de su seguridad.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es poco probable que las sobredosis causen una morbilidad significativa. Pueden observarse efectos gastrointestinales, los cuales se tratan con la terapia de sostén correspondiente.

Interacciones medicamentosas

Si bien no hay interacciones medicamentosas específicas, el silimarin puede inhibir la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP2C9). Las drogas con estrecho índice terapéutico que son metabolizadas por esta insoenzima deben ser usadas con cuidado cuando se emplean con silimarin. Aquellas que podrían ser afectadas incluyen: warfarina, amitriptilina y verapamilo, entre otras.

El silimarin también puede inhibir la isoenzima CYP3A4, pero hasta el momento, esta interacción no parece ser clínicamente importante. El silimarin puede aumentar la depuración de las drogas que sufren glucuronidación hepática (no en los gatos), incluyendo: acetaminofeno, diazepam, morfina y lamotrigina. La importancia clínica de esta interacción no ha sido determinada y la utilidad del silimarin para el tratamiento de la toxicidad por acetamonifeno tampoco ha sido establecida.

Consideraciones de laboratorio

No se han informado interacciones con pruebas de laboratorio.

Posologías

CANINOSY FELINOS:

- a) Se desconoce cuál es la dosis terapéutica, pero el rango posológico sugerido es 50-250 mg/día (Twedt, 2004).
- b) Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad hepática crónica: 20-50 mg/kg/día (extrapolado a partir de datos de personas, monos, roedores y perros de experimentación) -(Center, 2002).
- c) Para las enfermedades hepáticas crónicas y la disminu-

ción de los efectos de los anticonvulsivantes: la dosis puede variar entre 50 y 200 mg dados cada 12-24 horas (Tams, 2001).

- d) Para hepatotoxicidad, recuperación/regeneración hepática, fibrosis hepática: 20-50 mg/kg/día (Webb, 2007b).
- e) Gatos: 4-8 mg/kg/día (Zoran, 2006b).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

 Debido a que la experiencia con el silimarin en los animales es limitada, los clientes deben comprender la naturaleza "experimental" de su uso.

Química/Sinónimos

El cardo lechero (*Silybum marianum*) ha sido usado como un agente medicinal durante, al menos, los últimos dos mil años. El extracto medicinal tomado de las semillas de la planta es el silimarin, el cual contiene cuatro flavolignanos: silicristin, isosilibinina, silidianina y silibinina (silibin, silibida); este último es el componente biológicamente más activo. El extracto del cardo lechero contiene, aproximadamente, 70% de silimarin, del cual casi un 70% es silibinina. El silimarin es casi insoluble en agua.

El silimarin o cardo lechero también puede ser conocido como *Carduus marianus*, cardo santo, legalon o cardo mariano. El cardo bendito es otro compuesto.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que se den instrucciones diferentes, el producto comercializado que contiene silimarin debe ser almacenado a temperatura ambiente, en envases herméticos. Evitar guardar el producto en áreas de elevada humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

El cardo lechero o silimarin es considerado un suplemento nutricional por la FDA. No hay estándares aceptados para determinar su potencia, etc., por parte de los organismos oficiales. Los suplementos están disponibles en una amplia variedad de fuentes y formulaciones, incluyendo tabletas y cápsulas en varias concentraciones (150-1000 mg). Cuando se elige un producto, se recomienda comprar uno que indique la concentración (por lo general, 70-80%) de silimarin que contiene.

Silibin A + B 9 mg (en un complejo con fosfatidilcolina) y vitamina E 50 UI (tabletas): *Marin® for Cats* (Nutramax); no es considerada una droga por la FDA.

Silibin A + B 24 mg (en un complejo con fosfatidilcolina), vitamina E 105 UI y cinc 17 mg, (tabletas masticables): $Marin^{\circledast}$ for Dogs (Nutramax); no es considerado una droga por la FDA. Aprobado para su uso en perros de talla pequeña a mediana.

Silibin A + B 70 mg (en un complejo con fosfatidilcolina), vitamina E 300 UI y cinc 45 mg (tabletas masticables): $Marin^{\oplus}$ for Dogs (Nutramax); no es considerada una droga por la FDA. Autorizado para su uso en perros de gran talla.

También hay un producto combinado (*Denamarin*®, Nutramax) conteniendo SAMe y silibin (silimarin), autorizado para su uso en perros y gatos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

No es un producto farmacéutico.

SODIO, ESTIBOGLUCONATO DE SODIO, GLUCONATO ANTIMONIO DE

Pentostam®

ANTILEISHMANIA

Consideraciones al recetar

- ▶ Compuesto con antimonio para el tratamiento de la leishmaniasis en personas y perros.
- No se comercializa en los Estados Unidos (es distribuido por el Centro de Control de Enfermedades).
- Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y arritmias preexistentes.
- Muchos posibles efectos adversos, incluyendo algunos muy importantes.

Usos/Indicaciones

El estibogluconato de sodio es usado para el tratamiento de la leishmaniasis en los perros.

Farmacología/Acciones

Se desconoce el mecanismo de acción exacto del estibogluconato de sodio. Se cree que puede reducir la síntesis de ATP y GTP en los amastigotes susceptibles.

Farmacocinética

En los perros, el volumen de distribución del estibogluconato en estado estable fue 0,25 L/kg, la depuración fue 1,71 L/kg/hora y la vida media terminal fue 0,6-1,5 horas. Los riñones constituyen la principal vía de eliminación; la tasa de filtración glomerular determina la velocidad de excreción.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El estibogluconato está contraindicado en los pacientes con arritmias cardíacas preexistentes, o con un significativo deterioro de la función renal. No debe ser usado en aquellos pacientes que han tenido importantes reacciones adversas a una dosis previa.

Efectos adversos

Los perros que recibieron 40 mg/kg de estibogluconato desarrollaron un aumento del nivel de AST. Otros efectos adversos registrados (incidencia desconocida) incluyeron dolor en el sitio de inyección, dolor musculoesquelético, anemia hemolítica, leucopenia, vómitos, diarrea, pancreatitis, daño miocárdico y arritmias, toxicidad renal, shock y muerte súbita. La administración IV puede causar tromboflebitis. La incidencia de los efectos adversos aumenta si la droga se administra durante más de 2 meses.

Seguridad en reproducción y lactancia

El estibogluconato de sodio no ha causado peligro para el feto, pero el fabricante advierte que la administración de la droga debería interrumpirse durante la gestación, a menos que los beneficios superen a los riesgos.

El uso de este fármaco durante la lactancia es controvertido. Algunos dicen que suele ser compatible con la lactancia (por ej., la Academia Americana de Pediatría), pero el fabricante indica que no debería ser empleado en las madres en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Ante la poco probable sobredosificación parenteral, se sugiere contactar con un centro de control de intoxicación animal. El antimonio podría ser quelado con ácido dimercaptosuccínico o con d-penicilamina.

Interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones específicas. El estibogluconato se ha usado con alopurinol, paromomicina o pentamidina sin problemas.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones o consideraciones específicas que deban ser tenidas en cuenta.

Posologías

CANINOS:

 a) Para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea: 30-50 mg/kg IV o SC por día, durante 3-4 semanas (Anon, 2004; Brosey, 2005).

Controles

- Signos clínicos o de laboratorio asociados con efectos adversos (hemograma completo, enzimas hepáticas, pruebas de función renal, trazado electrocardiográfico, etc.).
- Cultivo de médula ósea para Leishmania.
- Eficacia clínica.

Información al cliente

■ Los clientes deben comprender las posibles implicaciones sobre la salud pública (dependiendo del país) de esta enfermedad en los perros, el pronóstico reservado (aún con tratamiento), los riesgos de tratamiento y los costos asociados.

Química/Sinónimos

El estibogluconato de sodio, un compuesto de antimonio pentavalente que contiene antimonio al 30-34%, es un polvo amargo, incoloro e inodoro (o casi). Es muy soluble en agua y casi insoluble en alcohol o éter. El producto inyectable comercializado (no en los EE.UU.) tiene un pH de 5-5,6.

El estibogluconato de sodio también puede ser conocido como: gluconato antimonio de sodio, stiboglucat-natrium, natriumstibogluconat-9-wasser, solusurmin, stibogluconat, sodio stibogluconato y natrii stibogluconas.

Almacenamiento/Estabilidad

El producto inyectable comercializado (*Pentostam*®) debe ser almacenado a una temperatura inferior a 25 °C y protegido del congelamiento y la exposición a la luz. El frasco no debe ser usado una vez transcurrido 1 mes después de extraer la primera dosis.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sodio, estibogluconato de (gluconato antimonio de): 100 mg de antimonio/ml, inyectable, en 6 ml y 100 ml (*Pentostam*® – Wellcome Foundation), disponible en los Centros de Control de Enfermedades. Puede o no ser liberado para su uso en animales domésticos. Contactar con el Centro de Control de Enfermedades (404-639-3670 entre las 8 am y las 4,30 pm, hora del este, de lunes a viernes) para obtener información o ingresar en www.cdc.gov/ncidod/srp/drugs/drug-service.html.

Pentostam® está disponible en el comercio en varios países.

SODIO, SULFATO DE SAL DE GLAUBER

CATÁRTICO SALINO

Consideraciones al recetar

- Usado principalmente en los animales destinados a la producción de alimentos.
- ▶ Contraindicación: deshidratación.
- Cuidado: pacientes con grave insuficiencia cardíaca congestiva o susceptibles a la retención de sodio.
- ▶ Efectos adversos: diarrea, espasmos intestinales y flatulencias; con el uso a largo plazo, pueden presentarse alteraciones electrolíticas.

Usos/Indicaciones

El sulfato de sodio es usado como un catártico salino, principalmente en animales destinados a la producción de alimento.

Farmacología/Acciones

Cuando se lo administra por vía oral, el sulfato de sodio actúa como un catártico salino (conduce agua hacia el intestino delgado). El sulfato de sodio es considerado el catártico salino más efectivo sobre una base molar. El sulfato también reacciona con varios cationes para formar compuestos no absorbibles, lo que podría explicar su eficacia para disminuir la carga de cobre y reducir el contenido intestinal de calcio.

Farmacocinética

El sulfato de sodio no se absorbe en cantidades apreciables desde el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, actúa como un catártico salino. Sin embargo, el sodio puede ser absorbido después de un intercambio con otros cationes.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los catárticos salinos no deben administrarse en animales deshidratados. Debido a su alto contenido de sodio, la droga debe ser usada con precaución en los pacientes con grave insuficiencia cardíaca congestiva o en aquellos susceptibles a la retención de sodio.

Efectos adversos

Pueden producirse diarrea, espasmos intestinales y flatulencia. Con el uso a largo plazo pueden ocurrir alteraciones electrolíticas.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones medicamentosas o de laboratorio específicas que deban ser consideradas.

Posologías

Nota: cuando se utiliza en animales destinados a la producción de alimento, la FARAD sostiene que esta sal es rápidamente excretada y no se considera un residuo importante en los tejidos animales; por lo tanto, un tiempo de retiro previo a faena de 24 horas sería suficiente (Haskell, Payne y col., 2005).

BOVINOS

 a) Como catártico: 500-750 g oral como una solución al 6%, por sonda gástrica (Davis, 1993).

OVINOSY CAPRINOS:

 a) Como catártico: 60 g oral como una solución al 6%, por sonda gástrica (Davis, 1993).

M PORCINOS:

 a) Como catártico: 30-60 g oral como una solución al 6%, por sonda gástrica (Davis, 1993).

Química/Sinónimos

El sulfato de sodio (como forma hexahidrato) se presenta como grandes cristales o polvo cristalino blanco; es incoloro e inodoro. Evidenciará eflorescencia en el aire seco y se disolverá parcialmente en su propia agua de cristalización a 33 °C. Un gramo es soluble en 2,5 ml de agua.

El sulfato de sodio también puede ser conocido como E514, sal de Glauber, natrii sulfas, natrio sulfata o natrium sulfuricum.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar en envases herméticos a temperatura que no exceda los 30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

El sulfato de sodio (hexahidrato) está disponible en droguerías.

SODIO, TIOSULFATO DE

Hiposulfito de sodio

ANTÍDOTO (ARSÉNICO, CIANUROS)

Consideraciones al recetar

- Usado en las intoxicaciones con cianuro o arsénico.
- ▶ Contraindicaciones: ninguna.
- ▶ Efectos adversos: las grandes dosis dadas por vía oral pueden causar profusa diarrea.
- ▶ Las formulaciones inyectables deben ser administradas por vía IV lenta.

Usos/Indicaciones

El tiosulfato de sodio (solo o en combinación con el nitrito de sodio) es útil en el tratamiento de la intoxicación por cianuro. Se lo ha promocionado para tratar la intoxicación con arsénico u otros metales pesados, pero su eficacia es cuestionable para estos propósitos. Sin embargo, debido a que el tiosulfato de sodio es relativamente atóxico y de bajo costo, se puede probar su uso en la intoxicación con arsénico. Cuando se emplea en combinación con el molibdato de sodio, puede ser útil en el tratamiento de la intoxicación con cobre.

El tiosulfato de sodio puede ser de provecho en el tratamiento tópico de algunas infecciones fúngicas (tiña). En las personas, ha sido usado para reducir la nefrotoxicidad debida a la terapia con cisplatino. Se ha usado una solución al 3-4% para infiltrar el sitio de extravasaciones de cisplatino, carboplatino o dactinomicina. En combinación con esteroides, el tiosulfato de sodio puede reducir el tiempo de cicatrización asociado con la extravasación de doxorrubicina.

Farmacología/Acciones

Por medio de la administración de tiosulfato, una fuente exógena de sulfuro queda disponible para el cuerpo, lo cual acelera la desintoxicación del cianuro usando la enzima rodanasa. Esta última (tiosulfato cianuro sulfurtransferasa) convierte el cianuro en un ion tiocianato relativamente atóxico; luego, el tiocianato es excretado por orina.

El tiosulfato de sodio ha sido usado en las personas para el tratamiento de las lesiones por extravasación secundarias al cisplatino o el carboplatino, para la profilaxis en la prevención de la nefrotoxicidad secundaria a la sobredosis de cisplatino y para la ototoxicidad por sobredosis con carboplatino.

La actividad antifúngica tópica del tiosulfato de sodio se debe, probablemente, a la liberación lenta del sulfuro coloidal.

Si bien el tiosulfato de sodio ha sido recomendado para el tratamiento de la intoxicación con arsénico (y algunos otros metales pesados), se desconoce el mecanismo de acción y su eficacia es cuestionable. Se presume que la fracción de sulfato puede reaccionar con los metales pesados y quelarlos, permitiendo así su eliminación.

Farmacocinética

El tiosulfato de sodio es relativamente mal absorbido desde el tracto gastrointestinal. Cuando se administran dosis importantes por vía oral, actúa como un catártico salino. Cuando se administra por vía intravenosa, se distribuye en el líquido extracelular y luego es excretado con rapidez en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No hay contraindicaciones absolutas para el uso de esta droga.

Efectos adversos

La droga es relativamente atóxica. Las grandes dosis por boca pueden causar una profusa diarrea. Las formulaciones inyectables deben ser administradas por vía IV lenta.

Seguridad en reproducción y lactancia

El empleo seguro de esta droga durante la gestación no ha sido establecido; se la debe usar cuando los beneficios superen los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se encontró información con respecto a la lactación.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio

No hay interacciones medicamentosas o de laboratorio que deban ser consideradas.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

- a) Para la intoxicación con cianuro: contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener instrucciones.
- Para el tratamiento de las lesiones por extravasación secundarias al uso de infusiones de doxorrubicina, carboplatino o cisplatino. Nota: estas son recomendaciones para pacientes humanos.

Doxorrubicina: la inyección subcutánea de tiosulfato de sodio al 2% junto con el la administración subcutánea de hidrocortisona y la aplicación tópica de betametasona disminuye el tiempo de cicatrización a la mitad para la extravasación de la droga citotóxica (que incluye la doxorrubici-

na y la epirrubicina), cuando se compara con el tratamiento sin el uso del tiosulfato de sodio.

Carboplatino: preparar una solución con 0,17 moles/L, mezclando 4 ml de tiosulfato de sodio al 10% p/v con 6 ml de agua estéril. Inyectar 5 ml de esta solución en el sitio de extravasación.

Cisplatino: para la extravasación de grandes cantidades (mayores a 20 ml) de soluciones muy concentradas (más de 0,5 mg/ml): preparar una solución con 0,17 moles/L, mezclando 4 ml de tiosulfato de sodio al 10% p/v con 6 ml de agua estéril. Inyectar en el sitio de extravasación. (DRUGDEX® Evaluations. Micromedex Healthcare Series; Thompson, 2007).

- a) Para la intoxicación con cianuro: primero administrar el nitrito de sodio a la dosis de 16 mg/kg, IV, seguido de una solución al 20% de tiosulfato de sodio a la dosis de 30-40 mg/kg, IV. Si se repite el tratamiento, usar sólo el tiosulfato de sodio (Bailey y Garland, 1992).
- b) Para la intoxicación con cianuro: primero administrar el nitrito de sodio en una solución al 20%, a una dosis de 10-20 mg/kg IV seguido por una solución al 20% de tiosulfato de sodio a una dosis de 30-40 mg/kg, IV (Osweiler, 2003).
- c) Para la intoxicación con arsénico: tiosulfato de sodio 20-30 g en 300 ml de agua, por vía oral, junto con dimercaprol (BAL) 3 mg/kg, IM, cada 4 horas (Jones, 2004c).

RUMIANTES:

Nota: cuando se usa en animales destinados a la producción de alimento, la FARAD hace mención a que esta sal es rápidamente excretada y no se considera como un residuo de interés en los tejidos animales; por lo tanto, un tiempo de retiro previo a faena de 24 horas debería ser suficiente (Haskell, Payne y col., 2005).

- a) En combinación con el molibdato de sodio para el tratamiento de la intoxicación con cobre: junto con el remplazo de líquido, 500 mg de tiosulfato de sodio en combinación con 200 mg de molibdato de amonio o de sodio, oral, por día, durante un lapso de hasta 3 semanas, ayudarán a disminuir la carga corporal total del cobre (Thompson y Buck, 1993).
- b) Para el tratamiento de la intoxicación con cianuro, secundaria a plantas cianogénicas: 660 mg/kg, IV, de tiosulfato de sodio en una solución al 30%, administrada rápido, usando una aguja calibre 12 o 14 (Nicholson, 1993; Post y Keller, 2000).
- c) Para el tratamiento de la intoxicación con arsénico: 30-60 g, oral, cada 6 horas durante 3-4 días, y 30-60 g como una solución al 10-20% IV; esto puede ser útil para ligar el arsénico. Es necesario realizar un tratamiento de remplazo hidroelectrolítico (Galey, 1993).

Ouímica/Sinónimos

El tiosulfato de sodio es un polvo cristalino grueso o cristales incoloros y grandes. Es muy soluble en agua, se derrite en aire húmedo y efloresce en aire seco con temperaturas superiores a 33 °C.

El tiosulfato de sodio también puede ser conocido como: natrii tiosulfas, natrium tiosulfuricum, hiposulfito de sodio, tiosulfato sódico, Consept Step 2®, Hiposul®, Hyposulfene® o S-hydril®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante indique lo contrario, amacenar el pro-

ducto a temperatura ambiente. Los cristales deben ser almacenados en envases herméticos.

El tiosulfato de sodio no es compatible al mezclarlo con cianocobalamina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tiosulfato de sodio (inyectable): al 10% (100 mg/ml, como pentahidrato) y al 25% (250 mg/ml), libre de conservantes, en frascos monodosis de 10 ml y 50 ml; genérico; Sodium Thiosulfate (American Regent); (Rx).

SOMATOTROPINA (HORMONA DEL **CRECIMIENTO)**

HORMONA

Consideraciones al recetar

- ▶ Usada para el enanismo canino hipopituitárico o para las dermatosis en perros adultos que responden a la hormona del crecimiento.
- Puede causar diabetes mellitus.
- ▶ La disponibilidad y el costo son puntos a considerar.

Usos/Indicaciones

La somatotropina puede ser útil para el tratamiento del enanismo hipopituitárico o para las dermatosis que responden a la hormona del crecimiento (en perros adultos).

Farmacología/Acciones

La hormona del crecimiento (somatotropina) es responsable del (o contribuye al) crecimiento lineal y esquelético, y el desarrollo de los órganos y las células. También es un factor en el metabolismo de las proteínas, los carbohidratos, los lípidos, el tejido conectivo y los minerales.

Farmacocinética

No se encontró información sobre la farmacocinética en caninos. Tanto el hígado como los riñones son los principales órganos de eliminación para la somatotropina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La hormona del crecimiento derivada de otras especies está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad al producto.

Efectos adversos

La hormona del crecimiento puede causar diabetes mellitus en los perros. Esto puede ser un efecto transitorio o permanente, aun después de suspender el tratamiento. Hay que controlar rutinariamente la glucemia y la glucosuria. Cuando la glucemia supera los 150 mg/dl, el tratamiento debe ser suspendido. Las reacciones de hipersensibilidad son posibles, pero la probabilidad es menor si se usan productos de origen porcino. El tratamiento a largo plazo a altas dosis puede causar acromegalia. Esta alteración en los perros puede provocar aumento de tamaño de las garras y la cabeza, incremento de los pliegues cutáneos alrededor de la cabeza y el cuello, y estridor inspiratorio.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda podría causar hipoglucemia en un primer momento, para luego producir hiperglucemia. Se debe controlar la glucemia y efectuar el correspondiente tratamiento de sostén (glucosa/insulina), según necesidad.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo somatotropina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ GLUCOCORTICOIDES. Pueden inhibir los efectos promotores del desarrollo de la somatotropina. Cuando se diagnostica una insuficiencia adrenal concurrente, ajustar la dosis de los glucocorticoides con cuidado para evitar los efectos negativos sobre el desarrollo.

Posologías

CANINOS:

- a) Para el tratamiento del enanismo hipopituitárico: 0,1 UI (0,05 mg)/kg SC 3 veces por semana, durante 4-6 semanas. Nota: también pueden ser necesarios la suplementación de por vida con hormona tiroidea y, si se presenta una insuficiencia adrenal secundaria, la administración de glucocorticoides. Si después de un tratamiento exitoso los signos dermatológicos recurren, se puede repetir la dosis antes expuesta (0,1 UI/kg SC 3 veces por semana, durante 1 semana). Repetir este esquema semanal a intervalos determinados por el tiempo de recurrencia (Feldman y Nelson, 1996).
- b) Para el tratamiento de la dermatosis con respuesta a la hormona del crecimiento en perros adultos: igual tratamiento que en "a", pero sin suplementación con hormona tiroidea ni esteroides (Feldman y Nelson, 1996).
- c) Para la alopecia X: 0,15 UI de hormona de crecimiento porcina/kg SC 2 veces por semana, durante 6 semanas (Hillier, 2006a).

Controles

- Eficacia clínica.
- Glucemia (a intervalo semanal).
- Glucosuria (a diario).
- Función tiroidea, función adrenal: valores basales y luego controles periódicos (en enanismo pituitárico).

Información al cliente

- Los clientes deben ser instruidos sobre los métodos de inyección SC y evaluación de la glucosuria.
- El tratamiento puede ser costoso y puede producir diabetes permanente.

Sinónimos

La somatotropina también puede ser conocida como CB-311, HGH, hormona del crecimiento humano, LY-137998, somatropinum; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Formas posológicas/Estado de aprobación

Hay varios fabricantes de somatotropina originada con tecnología de ADN recombinante humano, pero estos productos son costosos, pueden provocar reacciones inmunológicas en los perros, y no son vendidos para uso veterinario.

Los productos de origen bovino (*Posilac*® -Monsanto) no son aptos para uso canino, ya que son formulaciones con liberación sostenida y no es fácil diluirlas para aplicar las pequeñas dosis requeridas por los perros.

El producto de origen porcino parece tener poca inmunogenicidad en los perros y se puede obtener a través del Dr. A. F. Partlow (310-222-3537; e-mail: Partlow@HUMC.edu; o en www.humc.edu/hormones).

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

SOTALOL, CLORHIDRATO DE

Betapace®

BLOQUEANTE BETA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Bloqueante beta no selectivo/antiarrítmico clase III usado para la taquicardia ventricular.
- ▶ Efectos adversos: los más importantes incluyen inotropismo negativo y proarrítmico, pero también es posible observar disnea/broncoespasmo, fatiga/mareo y náuseas/vómitos.

Usos/Indicaciones

El sotalol puede ser útil en el tratamiento de las taquicardias ventriculares y, posiblemente, en las taquicardias supraventriculares de los perros.

Farmacología/Acciones

El sotalol es un beta-bloqueante no selectivo y antiarrítmico clase III. La actividad beta-bloqueante es de alrededor del 30% respecto a la del propranolol. Su principal uso en medicina veterinaria está asociado con su actividad antiarrítmica. Al igual que otros antiarrítmicos clase III, prolonga la repolarización y el período refractario, sin afectar la conducción. Se cree que la acción farmacológica es causada por la inhibición selectiva de los canales de potasio.

Farmacocinética

A diferencia del propranolol, el sotalol no tiene un apreciable efecto de primer paso después de la administración oral. La presencia de alimento puede reducir la biodisponibilidad del sotalol en, aproximadamente, un 20% (datos en personas), mientras que si se lo administra con el estómago vacío, la biodisponibilidad es del 90-100. La droga tiene una liposolubilidad relativamente baja y casi no se une con las proteínas. La eliminación es casi toda a través de los riñones y la mayor parte de la droga es excretada sin cambios. En los perros, la vida media de eliminación del sotalol es 5 horas, mientras que en las personas es 12 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El sotalol está contraindicado en aquellos pacientes con asma, bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco de 2^{do} y 3^{er} grado (a menos que tenga

un marcapasos artificial), síndromes de prolongación QT, shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva. Debido a los posibles efectos inotrópicos negativos, usar con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca. También se debe emplear con precaución en aquellos con diabetes mellitus o hipertiroidismo (puede enmascarar los signos). Administrar con cuidado en caso de disfunción renal; puede ser necesario extender los intervalos de dosificación.

Efectos adversos

En los perros, los principales puntos a considerar con el sotalol incluyen la posibilidad de efectos inotrópicos negativos y proarrítmicos. Por lo general, éstos no tienen importancia desde el punto de vista clínico, si la dosis no es excesiva. Otros posibles efectos incluyen disnea/broncoespasmo, fatiga/mareo y náuseas/vómitos.

Seguridad en reproducción y lactancia

El sotalol no causó fetotoxicidad ni teratogenicidad cuando se administró en animales de laboratorio preñados a altas dosis, pero la clara seguridad sobre su uso durante la gestación no ha sido establecida. El sotalol ingresa en la leche materna en concentraciones hasta 5 veces superiores a las encontradas en el suero; considerar el empleo de un sustituto lácteo en aquellos animales en lactación.

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

El sotalol es excretado en la leche; usar con cuidado en pacientes en lactación. No se recomienda su administración en las mujeres en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis puede provocar bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo e hipoglucemia. Usar protocolos de evacuación intestinal (si no están contraindicados) cuando es posible un significativo riesgo de morbilidad. Tratar los efectos adversos mediante terapia sintomática y de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo sotalol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMIODARONA. Puede prolongar los períodos refractarios; el uso concurrente no es recomendado en las personas.
- ANESTÉSICOS GENERALES. Puede ocurrir una depresión miocárdica aditiva con el uso concurrente de sotalol y agentes anestésicos con efectos depresores sobre el miocardio.
- ANTIÁCIDOS. Pueden reducir la absorción del sotalol suministrado por vía oral; separar la administración de ambos productos por al menos 2 horas.
- ANTIARRÍTMICOS CLASE IA (quinidina, procainamida, disopiramida). Pueden prolongar los períodos refractarios; el uso concurrente no es recomendado en las personas; también pueden prolongar el intervalo QT.
- ANTIARRÍTMICOS CLASE IB Y IC (lidocaína, mexiletina, fenitoína, flecainida, etc.). Pueden prolongar el intervalo QT.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (verapamilo, diltiazem, etc.). Es posible un aumento de los efectos hipotensores; pueden tener efectos aditivos sobre la conducción AV o la fun-

ción ventricular; usar con cuidado, en particular en aquellos pacientes con cardiomiopatía preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva.

- CISAPRIDA. Puede prolongar el intervalo QT.
- CLONDINA. Si la administración de clonidina es suspendida después de la administración concomitante con sotalol, aumenta el riesgo de hipertensión por rebote.
- DIGOXINA. Posible aumento del riesgo para los efectos proarrítmicos.
- ERITROMICINA, CLARITROMICINA. Pueden prolongar el intervalo QT.
- LIDOCAÍNA. La depuración puede estar impedida por el sotalol.
- FENOTIACINAS. Pueden prolongar el intervalo QT.
- RESERPINA. Pueden tener efectos aditivos (hipotensión, bradicardia) con el sotalol.
- SIMPATICOMIMÉTICOS, BETA₂-AGONISTAS (por ej., metaproterenol, terbutalina, albuterol). Pueden tener sus acciones bloqueadas por el sotalol.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. Pueden prolongar el intervalo OT.

Consideraciones de laboratorio

- Los beta-bloqueantes pueden producir hipoglucemia e interfieren con las pruebas de tolerancia a la glucosa o la insulina.
- El sotalol puede producir falsas elevaciones de los niveles urinarios de metanefrina (exploración para el feocromicotoma), si se usa un método fluorimétrico o fotométrico para la determinación.

Posologías

CANINOS:

- a) 1-2 mg/kg oral cada 12 horas (Fox, 2003a; Moise, 2002).
- b) 2-3 mg/kg oral cada 12 horas (Meurs, 2002).
- c) Para la taquicardia ventricular: 1-2 mg/kg oral 2 veces por día (Atkins, 2007a).
- d) Para la taquicardia ventricular, la taquicardia supraventricular: 1-2 mg/kg oral cada 12 horas (Smith, 2007).
- e) Para las taquiarritmias ventriculares en Boxer, en combinación con mexiletina: sotalol a 1,5-3 mg/kg oral 2 veces por día, junto con mexiletina (5-7,5 mg/kg oral 3 veces por día) (Prosek, Estrada y col., 2006).

FELINOS

a) 2 mg/kg oral 2 veces por día (Atkins, 2003b).

Controles

- Eficacia (electrocardiograma).
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Experiencia clínica relativamente limitada; pero parece ser seguro.
- Debe ser dado siguiendo las instrucciones incluidas en la prescripción; no detener abruptamente la administración de la droga o alterar la dosificación sin la guía del veterinario.
- Informar de inmediato al veterinario cualquier efecto adverso.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de sotalol, un beta-bloqueante no selectivo y antiarrítmico clase III, es una mezcla racémica de las formas d- y l-. Ambos isómeros exhiben actividad antiarrítmica clase II, pero sólo la forma levo tiene actividad beta-bloqueante. El clorhidrato de sotalol es un sólido cristalino blanco, soluble en agua.

El sotalol también puede ser conocido como: MJ-1999, clorhidrato de d,l-sotalol o sotaloli hydrochlrodum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben ser almacenadas a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sotalol, clorhirato de (tabletas): 120 mg, 160 mg y 240 mg; Betapace® y Betapace® AF (Berlex); genérico; (Rx).

SUCCÍMERO

Chemet®, DMSA, Ácido dimercaptosuccínico

ANTÍDOTO; QUELANTE

Consideraciones al recetar

- De Quelante oral de metales pesados.
- Parece ser seguro y efectivo a pesar de la experiencia limitada.
- ▶ Los efectos adversos más probables son de naturaleza gastrointestinal; también puede causar elevación de las enzimas hepáticas y erupciones cutáneas.
- Las altas dosis pueden ser mortales en las aves.
- Las cápsulas tienen un olor muy desagradable que puede transferirse a las heces, la orina y la saliva.
- ▶ El costo puede ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, el succímero puede ser útil para el tratamiento oral de la intoxicación con plomo en los pequeños animales (incluyendo las aves). También podría ser de utilidad para el tratamiento de la intoxicación con otros metales pesados (como arsénico y mercurio), pero se necesita efectuar más investigaciones antes de que pueda ser recomendado.

Farmacología/Acciones

El succímero quela físicamente metales como el plomo, el mercurio y el arsénico. El producto hidrosoluble así formado es luego excretado a través de los riñones.

Farmacocinética

No se encontró información veterinaria al respecto. En las personas, la droga se absorbe rápidamente después de la administración oral, pero sólo en forma incompleta. La droga absorbida se excreta principalmente a través de los riñones en la orina. Su vida media, en las personas, es de unos 2 días.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El succímero está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al producto. El tratamiento por quelación sólo debe ser intentado si la fuente de plomo ha sido eliminada para evitar así nuevas exposiciones.

Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes descritas en las personas están relacionadas con el tracto gastrointestinal (vómitos, diarrea, etc.) o son síntomas similares a los de una gripe (dolor corporal, fatiga, etc.). El aumento de las enzimas hepáticas y la presentación de erupciones cutáneas también han sido descritos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se desconoce si el succímero puede ser usado con seguridad durante la gestación. A dosis altas fue fetotóxico y teratogénico en los ratones. Se desalienta a las madres que están tomando succímero a que amamanten a sus hijos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

No se sabe si esta droga es excretada en la leche. Desalentar a las madres a que amamanten a sus hijos mientras están recibiendo este producto.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En estudios toxicológicos, dosis de hasta 200 mg/kg/día en perros no causaron intoxicación manifiesta. Dosis de hasta 300 mg/día causaron mortalidad en los perros; inicialmente se observaron lesiones en los riñones y el tracto gastrointestinal. Dosis de hasta 80 mg/kg oral cada 12 horas causaron un número significativo de muertes en cacatúas (pero dosis de 40 mg/kg cada 12 horas no lo hicieron). En caso de sobredosis, efectuar los protocolos estándares de evacuación intestinal con la administración concomitante de carbón activado.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo succímero, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ OTROS AGENTES QUELANTES (calcio EDTA, dimercaprol, trientina, penicilamina, etc.). El uso concomitante con otros quelantes no es recomendado en las personas.

Consideraciones de laboratorio

- Se han documentado resultados falsos positivos para las cetonas urinarias cuando se usa nitroprúsido como reactivo (por ej., en Ketostix®).
- El succímero puede causar falsas disminuciones de los valores de creatina fosfocinasa o ácido úrico en suero.

Posologías

CANINOS:

Para la intoxicación con plomo:

- a) 10 mg/kg oral cada 8 horas, durante 10 días (Sisson, 2000).
- b) 10 mg/kg oral 3 veces por día, durante 5 días, seguidos por 10 mg/kg oral 2 veces por día, durante 2 semanas (Poppenga, 2002).

FELINOS:

Para la intoxicación con plomo:

 a) 10 mg/kg oral 3 veces por día, durante 5 días, seguidos por 10 mg/kg oral 2 veces por día, durante 2 semanas (Poppenga, 2002).

AVES:

Para la intoxicación con plomo:

- a) 15-35 mg/kg oral 2 veces por día durante 5 días (Calvert y Mieurs, 2000).
- b) 30 mg/kg oral 2 veces por día, durante un mínimo de 7 días. Si hay signos neurológicos graves, se puede suplementar con una dosis de calcio EDTA (edetato disódico de calcio; <50 mg/kg de peso IM) (Hoogesteijn, Raphael, y col., 2003).

Controles

- Plomo en sangre.
- Efectos adversos gastrointestinales.
- Enzimas hepáticas (AST, ALT).

Información al cliente

- Las cápsulas pueden tener un olor desagradable; esto no es un problema con la droga, pero dicho olor puede ser transferido a la saliva, la orina y las heces.
- El contenido de las cápsulas puede ser desparramado sobre un alimento blando.
- Los animales deben estar adecuadamente hidratados, ya que el plomo quelado se excreta por orina.

Química/Sinónimos

El succímero es un quelante de metales pesados también conocido como ácido meso-2,3 dimercaptosuccínico; es un análogo del dimercaprol. Tiene un olor desagradable.

El succímero también puede ser conocido como: ácido dimercaptosuccínico, DIM-SA, DMSA, Chemet® o Succicaptal®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que se indique otra cosa, las cápsulas con succímero deben ser almacenadas en envases herméticos, a temperatura ambiente. Protegerlas de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA SU USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Succimero, (cápsulas): 100 mg; Chemet® (Ovation); (Rx).

SUCCINILCOLINA, CLORHIDRATO DE

Anectine®

BLOQUEANTE NEUROMUSCULAR

Consideraciones al recetar

- ▶ Bloqueante neuromuscular despolarizante.
- ▶ Contraindicaciones: grave enfermedad hepática, anemias crónicas, desnutrición, glaucoma o lesiones oculares penetrantes, predisposición a la hipertermia maligna y aumento de los valores de creatina fosfocinasa con las resultantes miopatías.
- Extremo cuidado: heridas traumáticas o quemaduras, pacientes que están recibiendo quinidina o digoxina, hiperpotasemia o desequilibrios electrolíticos.
- ▶ Precaución: disfunción pulmonar, renal, cardiovascular, metabólicas o hepática.
- ▶ Efectos adversos: dolencias musculares, liberación de histamina, hipertermia maligna, excesiva salivación, hiperpotasemia, erupción cutánea y mioglobinemia/ mioglobinuria. Efectos cardiovasculares (bradicardia, taquicardia, hipertensión, hipotensión o arritmias).
- Recomendaciones específicas para su uso en caballos (véase Contraindicaciones).
- No tiene efectos analgésicos ni anestésicos.

Usos/Indicaciones

El cloruro de succinilcolina está indicado para la relajación muscular a corto plazo necesaria para procedimientos quirúrgicos o diagnósticos, para facilitar la intubación endotraqueal en algunas especies y para reducir la intensidad de las contracciones musculares asociadas con convulsiones de inducción eléctrica o farmacológica. En veterinaria, la succinilcolina se usa principalmente en perros, gatos y caballos.

Farmacología/Acciones

La succinilcolina, un relajante despolarizante del músculo esquelético de acción ultracorta, se une a los receptores colinérgicos de la placa motora terminal produciendo una despolarización (percibida como fasciculaciones). El bloqueo neuromuscular permanece durante el tiempo que haya cantidad suficiente de succinilcolina y se caracteriza por una parálisis fláccida. Otros efectos farmacológicos son discutidos en las secciones Precauciones y Efectos adversos.

Farmacocinética

El inicio de acción, con completa relajación muscular, después de la inyección IV suele ocurrir dentro de 30-60 segundos. En las personas, este efecto perdura durante 2-3 minutos y luego disminuye gradualmente en un lapso de 10 minutos. Se piensa que la reducida duración de acción después de una sola dosis IV se debe a que la droga se aleja de la placa motora terminal por difusión. Si se realizan múltiples inyecciones o se hace una infusión continua, la actividad breve es el resultado de una rápida hidrólisis por parte de las seudocolinesterasas en el sitio de acción.

Después de la inyección IM, el inicio de acción sucede en 2-3 minutos y puede persistir durante 10-30 minutos. Los perros exhiben una duración de acción prolongada (≈20 minutos); esta especie parece ser única en esta respuesta idiosincrática.

La succinilcolina es metabolizada por las seudocolinesterasas plasmáticas a succinilmonocolina y colina; el 10% de la droga se excreta sin cambios por orina. La succinilmonocolina es parcialmente eliminada por orina y puede acumularse en los pacientes con deterioro de la función renal. La succinilmonocolina tiene una actividad bloqueante neuromuscular equivalente a la vigésima parte de la actividad de la succinilcolina, pero si se acumula puede producir períodos prolongados de apnea.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La succinilcolina está contraindicada en aquellos pacientes con grave enfermedad hepática, anemia crónica, desnutrición (crónica), glaucoma o lesiones oculares penetrantes, predisposición a la hipertermia maligna, y aumento de los valores de creatina fosfocinasa con las resultantes miopatías. Como la succinilcolina puede exacerbar los efectos de la hiperpotasemia, debería ser usada con extrema precaución en los pacientes que han sufrido heridas traumáticas o quemaduras, en aquellos que están recibiendo quinidina o digoxina, o en los que tienen hiperpotasemia preexistente o antecedentes de paro cardíaco. Debe emplearse con cuidado en los pacientes con disfunción pulmonar, renal, cardiovascular, metabólica o hepática.

La succinilcolina no debe ser administrada junto o inmediatamente después de agentes organofosforados.

El cloruro de succinilcolina no tiene efectos analgésicos y debe, por lo tanto, utilizarse con analgésicos, sedantes y anestésicos apropiados.

En los caballos, la American Association of Equine Practioners ha dado las siguientes recomendaciones adicionales:

- Informar al propietario que el cloruro de succinilcolina debe ser usado como un agente de sujeción y no como un anestésico.
- 2) Obtener la anamnesis del animal antes de su empleo; no administrarla en caballos si en los 30 días previos han recibido antibióticos cuyo nombre termine en "micina", insecticidas organofosforados, antihelmínticos o cualquier otro inhibidor de la colinesterasa, o procaína.
- 3) No utilizar en caballos debilitados, excitados o exhaustos.
- 4) Si es posible, retirar el alimento 4-6 horas antes de su uso.
- 5) Dosis de 0,088 mg/kg IV pueden ser administradas para paralizar los músculos esqueléticos sin causar depresión respiratoria. Dosis más altas sin soporte ventilatorio pueden causar apnea y muerte. Se pueden utilizar dosis más bajas si se suministran con un agente preanestésico.
- 6) Después de la administración, que alguien familiarizado con las acciones del cloruro de succinilcolina sujete al caballo, de forma tal que el animal no caiga hacia adelante golpeando su nariz. Estar preparado para administrar oxígeno y ventilación artificial.
- 7) Si ocurre la muerte, se debería realizar una necropsia.

Efectos adversos

El cloruro de succinilcolina puede causar dolor muscular, liberación de histamina, hipertermia maligna, excesiva salivación, hiperpotasemia, erupciones cutáneas y mioglobinemia/mioglobinuria. Los efectos cardiovasculares pueden incluir bradicardia, taquicardia, hipertensión, hipotensión o arritmias.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se desconoce si la succinilcolina puede ser peligrosa para los fetos. La droga atraviesa la placenta en bajas concentraciones y un neonato recién parido puede mostrar signos de bloqueo neuromuscular si la madre recibió succinilcolina a dosis altas o por tiempo prolongado previo al parto. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la succinilcolina fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche; tener cuidado cuando se administra succinilcolina a un paciente en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Una sobredosis inadvertida o una dosis estándar en un paciente con deficiencia en seudocolinesterasa puede producir una apnea prolongada. Se debe realizar ventilación mecánica con oxígeno hasta recuperación.

Las dosis elevadas repetidas o por tiempo prolongado pueden causar que los pacientes conviertan un bloqueo fase I a fase II.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo succinilcolina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Puede aumentar los efectos de la succinilcolina al causar desequilibrios electrolíticos.
- **DIGOXINA**. La succinilcolina puede provocar un eflujo súbito de potasio desde las células musculares causando, de esta manera, arritmias en los pacientes digitalizados.
- OPIÁCEOS. Posible aumento de las incidencias de bradicardia y paro sinusal.
- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACIDAS. Pueden aumentar los efectos de la succinilcolina al causar desequilibrios electrolíticos.

Las siguientes drogas o clases de drogas pueden aumentar o prolongar el bloqueo neuromuscular si se usan en forma concurrente con succinilcolina:

- M AMINOGIUCÓSIDOS
- ANESTÉSICOS INHALATORIOS (isoflurano, desflurano)
- ANTIARRÍTMICOS (quinidina, lidocaína, procainamida)
- **■** BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS
- CLOROQUINA
- **CLINDAMICINA**
- **■** CORTICOSTEROIDES
- CICLOFOSFAMIDA
- SALES DE MAGNESIO
- INHIBIDORES DE LA MAO
- METOCLOPRAMIDA
- NEOSTIGMINA
- ORGANOFOSFORADOS

- **OXITOCINA**
- **PANCURONIO**
- **FENOTIACÍNICOS**
- PROCAÍNA (IV)
- **TERBUTALINA**
- **TIOTEPA**

Posologías

- CANINOS:
 - a) 0,07 mg/kg IV (Morgan, 1988).
 - b) 0,22 mg/kg IV (Mandsager, 1988).
- FELINOS:
 - a) 0,06 mg/kg IV (Morgan, 1988).
 - b) 0,11 mg/kg IV (Mandsager, 1988).
- EQUINOS:

Véase la sección Precauciones. (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS)

- a) 0,088 mg/kg IV o IM (Muir).
- b) 0,088-0,11 mg/kg IV o IM (Mandsager, 1988).

REPTILES:

 a) Para relajar a un animal, a los efectos de permitir la intubación: 0,5-1 mg/kg IM. Es de especial ayuda con las tortugas y los cocodrilos (Lewbart, 2001).

Controles

- Nivel de relajación muscular.
- Frecuencia y ritmo cardíacos.
- Efecto depresor respiratorio.

Información al cliente

■ Esta droga sólo debe ser usada por un profesional familiarizado con su uso.

Química/Sinónimos

El cloruro de succinilcolina, un bloqueante neuromuscular despolarizante, se presenta como un polvo cristalino blanco e inodoro. La forma dihidratada tiene un punto de fusión de 190 °C y la forma anhidra de 160 °C. Las soluciones acuosas son ácidas con un pH aproximado de 4. Un gramo es soluble en alrededor de 1 ml de agua y 350 ml de alcohol. Los productos inyectables comercializados tienen un pH de 3-4,5.

El cloruro de succinilcolina también puede ser conocido como: colina cloruro succinato, succicurarium chloride, suxamethonii chloridum, suxametonklorid, suxamethonium chloride; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las soluciones inyectables disponibles en el comercio deben ser almacenadas a 2-8 °C (en la heladera). Un fabricante (Anectine® - Glaxo Wellcome) indica que el frasco multidosis es estable hasta 2 semanas a temperatura ambiente sin pérdida significativa de potencia.

Las formulaciones en polvo son estables por tiempo indefinido, cuando se guardan sin abrir a temperatura ambiente. Después de la reconstitución con dextrosa al 5% en agua o solución salina normal, son estables durante 4 semanas a 5 °C, o 1 semana a temperatura ambiente, pero debido a que no contienen conservantes se recomienda usarlas dentro de las 24 horas.

El cloruro de succinilcolina es físicamente compatible con todas las soluciones IV de empleo habitual, sulfato de amikacina,

cefapirina sódica, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de meperidina, bitartrato de norepinefrina y bromhidrato de escopolamina. Puede no ser compatible con pentobarbital sódico y es físicamente incompatible con bicarbonato de sodio y tiopental sódico.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Succinilcolina, cloruro de (inyectable): 20 mg/ml y 50 mg/ml en frascos y ampollas de 10 ml; y jeringas *Abboject* de 5 ml; *Anectine*® (Glaxo Wellcome); *Quelicin*® (Hospira); (Rx).

Succinilcolina, cloruro de (polvo para infusión): frascos de 500 mg y 1 g; *Anectine*® *Flo-Pack* (Glaxo Wellcome); (Rx).

SUCRALFATO

Carafate®

GASTROPROTECTOR

Consideraciones al recetar

- ▶ Para el tratamiento local de las úlceras gastrointestinales; también puede otorgar algo de protección contra ellas. Podría ser útil para disminuir el nivel sérico de fósforo en los pacientes con alteración renal.
- Contraindicaciones: ninguna; usar con cuidado en los casos en los que la disminución del tránsito gastrointestinal puede ser peligrosa.
- ▶ Efectos adversos: son poco probables; la constipación es posible.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El sucralfato ha sido utilizado en el tratamiento de las úlceras orales, esofágicas, gástricas y duodenales. También se ha empleado para prevenir las erosiones gástricas inducidas por drogas (por ej., aspirina), pero su eficacia para esta indicación es algo esporádica. El sucralfato ha sido usado en las personas para la hiperfosfatemia secundaria a insuficiencia renal y también podría ser útil para esta indicación en los animales.

Farmacología/Acciones

Si bien su mecanismo de acción como agente antiulceroso es desconocido, el sucralfato tiene un efecto local más que sistémico. Después de la administración oral, el fármaco reacciona con el ácido clorhídrico estomacal para formar un complejo pastoso el cual se unirá a los exudados proteináceos que suelen encontrarse en las úlceras. Este complejo insoluble actúa a modo de barrera en ese sitio y protege la úlcera de un mayor daño causado por la pepsina, el ácido o la bilis.

El sucralfato puede tener ciertos efectos citoprotectores, posiblemente por estimulación de las prostaglandinas E₂ e I₂. También puede tener cierta actividad antiácida, pero se cree que ésta no tiene importancia clínica.

El sucralfato no afecta en un grado significativo la producción de ácido gástrico, ni la actividad de tripsina o amilasa pancreática. Puede disminuir la velocidad de vaciamiento gástrico.

Como una sal de aluminio, el sucralfato puede fijarse al fósforo gastrointestinal.

Farmacocinética

Los estudios en animales han indicado que sólo se absorbe el 3-5% de una dosis dada por vía oral, se excreta sin cambios por orina dentro de las siguientes 48 horas. Al reaccionar con el ácido clorhídrico en el intestino, el resto de la droga es convertido en sulfato de sucrosa, el cual se excreta en las heces dentro de las siguientes 48 horas. La duración de acción (unión al sitio de la úlcera) puede persistir hasta 6 horas después de la administración oral.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No hay contraindicaciones conocidas para el uso del sucralfato. Debido a que puede causar constipación, debe ser administrado con cautela en los animales en los que la disminución del tránsito intestinal podría ser un problema.

Efectos adversos

Los efectos adversos no son frecuentes con el empleo de sucralfato. La constipación es el efecto adverso registrado con mayor frecuencia en las personas (2%) y en los perros que reciben esta droga.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se desconoce si el sucralfato atraviesa la placenta y si puede ser usado con seguridad durante la gestación. En las ratas, dosis de hasta 38 veces la recomendada en las personas no causaron deterioro de la fertilidad y dosis 50 veces superiores a lo normal no ocasionaron síntomas de teratogenicidad. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), el sucralfato fue clasificado dentro del grupo A. (Probablemente seguro. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en perros y gatos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres).

No se sabe si esta droga es excretada en la leche, pero es poco probable que esto sea un punto a considerar.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es improbable que la sobredosis cause algún problema significativo. Los animales de laboratorio que recibieron hasta 12 g/kg por vía oral no mostraron incidencia alguna de mortalidad.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo sucralfato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

El sucralfato puede impedir la absorción oral de los siguientes medicamentos (separar la administración por 2 horas, como mínimo, para minimizar este efecto):

■ CIPROFLOXACINA (se asume lo mismo para las otras fluoroquinolonas dadas por vía oral)

- DICLOFENAC
- **DIGOXINA**
- M KETOCONAZOL
- **ELEVOTIROXINA**
- **M PENICILAMINA**
- **B** TETRACICLINAS
- VITAMINAS (liposolubles)
- WARFARINA

Posologías

CANINOS:

- a) Para la esofagitis: 0,5-1 g oral 3 veces por día. Las suspensiones son más terapéuticas que las tabletas enteras (Washabau, 2000).
- b) Para los perros de talla grande: 1 g oral cada 8 horas; para los de pequeña talla: 0,5 g oral cada 8 horas (Zerbe y Washabau, 2000).
- c) 0,5-1 g oral 2-4 veces por día; en los pacientes con grave pérdida de sangre a través del tracto gastrointestinal dar una dosis de ataque inicial de 3-6 g y luego retomar a la dosis más baja. Si también se usa un bloqueante H₂, administrar el sucralfato 30-60 minutos después de éste.
- d) Para la eliminación de infecciones gástricas por *Helicobacter* usando el tratamiento triple: metronidazol (33 mg/kg 1 vez por día) + amoxicilina (11 mg/kg cada 12 horas) + sucralfato (0,25-0,5 g cada 8 horas) u omeprazol (0,66 mg/kg 1 vez por día) (Hall, 2000).
- e) En pacientes con grave hematemesis y anemia, algunas veces, el autor da una dosis de ataque inicial de 3-6 g y luego 1 g oral 3-4 veces por día. No siempre funciona bien en los perros vomitadores. Estos pacientes pueden tener menos tendencia a vomitar las suspensiones (Willard, 2006d).
- f) Para las úlceras gástricas y la esofagitis: 0,5-1 g oral cada 8-12 horas (Sellon, 2007b).
- g) Para las úlceras gastrointestinales y la esofagitis asociadas con insuficiencia renal aguda: 1 g cada 30 kg de peso, oral cada 6 horas (Waddell, 2007a).

FELINOS:

- a) 0,25-0,5 g oral cada 8-12 horas (Zerbe y Washabau, 2000).
- b) 0,25 g oral cada 8-12 horas (Matz, 1995).
- c) Para las úlceras gástricas y la esofagitis: 0,25-0,5 g oral cada 8-12 horas (Sellon, 2007b).

HURONES:

a) 75 mg/kg oral cada 4-6 horas; dar 10 minutos antes del alimento (Williams, 2000).

EQUINOS:

- a) Como tratamiento adyuvante para prevenir las úlceras inducidas por estrés en los potrillos: 10-20 mg/kg oral cada 6-8 horas (Sanchez, 2004b).
- b) Para el tratamiento del síndrome ulcerativo gástrico equino: 20-40 mg/kg oral cada 8 horas (Sanchez, 2004b; Nadeau y Andrews, 2003).

REPTILES:

a) Para la irritación gastrointestinal en la mayoría de las especies: 500-1000 mg/kg oral cada 6-8 horas (Gauvin, 1993).

Controles

■ Eficacia clínica (según las razones de uso); controlada por la disminución de la sintomatología, el examen endoscópico, la presencia de sangre en heces, etc.

Información al cliente

- Para maximizar los beneficios de este medicamento, debe ser administrado siguiendo la prescripción dada por el veterinario; los signos clínicos pueden reaparecer si se olvida la administración de una toma.
- A menos que se den instrucciones diferentes, el animal debe recibir este medicamento con el estómago vacío (una hora antes de dar el alimento o 2 horas más tarde) y a la hora de ir a dormir.

Química/Sinónimos

El sucralfato, un complejo de aluminio de sulfato de sucrosa, se presenta como un polvo amorfo blanco. Es casi insoluble en alcohol o agua.

El sucralfato está estructuralmente relacionado con la heparina, pero no posee ninguna actividad anticoagulante apreciable. También está estructuralmente relacionado con la sucrosa, pero no es utilizado como azúcar por el cuerpo.

El sucralfato es también conocido como aluminio sucrosa sulfato básico, y Carafate®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de sucralfato deben ser almacenadas en envases herméticos, a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sucralfato (tabletas): 1 g (ranuradas); Carafate® (Axcan Sandipharm); genérico; (Rx).

Sucralfato (suspensión): 1 g/10 ml en envases dosificadores de 10 ml y 415 ml; Carafate® (Axcan Scandipharm); genérico (Precision Dose); (Rx).

SUFENTANILO, CITRATO DE

Sufenta®

AGONISTA OPIÁCEO

Consideraciones al recetar

- Dpiáceo inyectable extremadamente potente que puede ser útil para la anestesia adyuvante o la analgesia epidural.
- La experiencia en veterinaria es marginal y hay pocos datos disponibles para extraer conclusiones sobre el uso apropiado en los pacientes vete-
- ▶ Los efectos adversos más probables son la depresión respiratoria y del SNC relacionada con la dosis.
- ▶ Sustancia controlada clase II; es costosa cuando se la compara con el fentanilo.

Usos/Indicaciones

El sufentanilo, un analgésico opioide, puede ser útil como adyuvante anestésico o analgésico epidural. En las personas, ha sido usado como un anestésico primario en pacientes intubados con asistencia ventilatoria, y como analgésico posquirúrgico.

Farmacología/Acciones

El sufentanilo es un potente opioide mu con las esperadas propiedades sedantes, analgésicas y anestésicas. Cuando se comparan las potencias analgésicas, 0,01-0,04 mg de sufentanilo equivalen a 0,4-0,8 mg de alfentanilo, 0,1-0,2 mg de fentanilo y, aproximadamente, 10 mg de morfina, cuando todos son inyectados por vía IM. Al igual que el fentanilo, el sufentanilo parece tener menos efectos circulatorios que la morfina. Posee un rápido inicio de acción (1-3 minutos) y un tiempo de recuperación más veloz que el fentanilo.

Farmacocinética

No se encontró información sobre la farmacocinética del sufentanilo en los animales domésticos. En las personas, la droga tiene un rápido inicio de acción (1-3 minutos) después de la inyección IV. La droga es muy liposoluble y tiene un volumen de distribución en el compartimiento central de 0,1 L/kg. Aproximadamente el 93% de la droga circulante se une a las proteínas plasmáticas; la concentración plasmática disminuye con rapidez debido a la redistribución. La vida media de eliminación terminal es 2,5 horas, aproximadamente. La depuración plasmática es 11,8 ml/kg/minuto. El sufentanilo es metabolizado sobre todo en el hígado y en el intestino delgado por medio de la O-desmetilación y la N-desalquilación. La droga madre y estos metabolitos son excretados principalmente por orina. Si bien el fabricante indica usar con cuidado en pacientes con deterioro de la función renal o hepática, limitados estudios sobre farmacocinética en este tipo de pacientes rara vez han mostrado acúmulo de la droga.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El sufentanilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga u otros opioides. Debe ser usado con cuidado en pacientes debilitados o gerontes y en aquellos con grave disminución de la función renal o hepática.

Debido a la potencia de la droga y la posible presentación de efectos adversos, sólo debe ser empleada en situaciones en las que los signos vitales del paciente pueden estar bajo control continuo. Puede ser necesario reducir la dosis inicial en pacientes gerontes o debilitados, en particular en aquellos con deterioro de la función cardiopulmonar.

Efectos adversos

Los efectos adversos suelen estar relacionados con la dosis y son compatibles con los presentados por otros agonistas opiáceos. La depresión respiratoria y/o del SNC son los observados con mayor frecuencia.

En las personas, puede ocurrir bradicardia que suele responder a los anticolinérgicos. La rigidez del músculo esquelético, relacionada con la dosis, es común y como rutina se emplean bloqueantes neuromusculares. El sufentanilo rara vez se asocia con asistolia, hipercarbia y reacciones de hipersensi-

La depresión respiratoria o del SNC puede ser exacerbada si el sufentanilo es dado con otras drogas que puedan causar estos efectos.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Si bien el sufentanilo está indicado para uso epidural (mezclado con bupivacaína ± epinefrina) en las mujeres en trabajo de parto, no debe ser administrado por vía sistémica a una madre que está cerca del alumbramiento, ya que los neonatos pueden mostrar alteraciones de la conducta (hipotonía, depresión) asociadas con los opioides.

Los efectos del sufentanilo sobre la lactación o su seguridad para las crías lactantes no están bien definidos pero los niveles de la droga en la leche se aproximan a aquellos presentes en el suero. Esto, junto con su baja biodisponibilidad oral, hace poco probables los efectos significativos sobre las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, la $\rm DL_{50}$ de sufentanilo dado por vía IV es 10,1-19,5 mg/kg. Una grave sobredosis IV puede causar apnea, colapso circulatorio, edema pulmonar, convulsiones, paro cardíaco y muerte. El tratamiento combina la terapia de sostén y la administración de un antagonista opiáceo, como la naloxona. Aunque el sufentanilo tiene una vida media bastante breve, pueden ser necesarias múltiples dosis de naloxona. Debido a la potencia de la droga, se recomienda usar una jeringa de tuberculina para dosis inferiores a 1 ml, además de un doble control del cálculo y la medición de la dosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo sufentanilo, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS. Pueden aumentar la bradicardia y la hipotensión.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO. Pueden aumentar la bradicardia y la hipotensión.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Pueden ocurrir efectos aditivos si el sufentanilo es usado concurrentemente con otras drogas que puedan deprimir el SNC o la función respiratoria (por ej., barbitúricos, etc.).
- ÓXIDO NITROSO. Puede causar depresión cardiovascular si se usa junto con altas dosis de sufentanilo.

Consideraciones de laboratorio

■ Debido a que los opiáceos pueden aumentar la presión del tracto biliar y elevar la amilasa y la lipasa en el suero, estos valores pueden no ser confiables durante un lapso de hasta 24 horas después de haberse administrado sufentanilo.

Posologías

Nota: en los pacientes muy obesos, las dosis deben basarse en el peso magro.

CANINOS:

- a) Como premedicación: 3 µg/kg IV. Como combinación para la inducción: primero, sufentanilo a 3 µ/kg IV, seguido por diazepam o midazolam a 0,2-0,5 mg IV (Banyard, 2004).
- b) Para analgesia epidural: 0,7-1 μg/kg diluido a un volumen de 0,26 ml/kg con solución salina. El inicio de acción es en 10-15 minutos y la duración es 1-4 horas (Otero, 2006b).
- c) Para aliviar el dolor agudo en una emergencia: 0.75-2 $\mu g/kg$ IV; por infusión IV a velocidad constante: 1-2 $\mu g/kg/hora$ (Otero, 2006c).
- d) Para el dolor quirúrgico: 5 μg/kg IV previo a una infusión

IV a velocidad constante. Duración del efecto: 2-6 horas. Infusión IV posquirúrgica a 0,1 μg/kg/hora (Ogilvie, 2004).

FELINOS:

 a) Alivio del dolor agudo en una emergencia: 0,1-0,5 μg/kg IV; infusión IV a velocidad constante: 0,5-1 μg/kg/hora (Otero, 2006a).

Controles

- Eficacia anestésica y/o analgésica.
- Frecuencias cardíaca y respiratoria.
- Oximetría de pulso u otro método de medición de la oxigenación en sangre cuando la dorga es usada para la anestesía.

Información al cliente

El sufentanilo es un opiáceo muy potente que sólo debería ser usado por profesionales en lugares donde se pueda llevar a cabo un control apropiado del paciente.

Química/Sinónimos

El citrato de sufentanilo, un opioide derivado de la fenilpiperidina relacionado con el fentanilo, se presenta como un polvo blanco (o casi), soluble en agua, poco soluble en alcohol, acetona o cloroformo. El producto inyectable comercializado tiene un pH (ajustado con ácido cítrico) de 3,5-6.

El citrato de sufentanilo también puede ser conocido como: R-33800, sufentanili citras, citrato de fentatienol, citrato de sulfentanilo, Fastfen®, Fentaientel® y Sufenta®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que se den instrucciones diferentes, el sufentanilo inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente y protegido de la luz. El citrato de sufentanilo es hidrolizado en soluciones ácidas.

El citrato de sufentanilo es compatible con dextrosa al 5% en agua y bupivacaína. Para ser inyectado en un conector en Y, es compatible con soluciones que contengan: atropina, fosfato sódico de dexametasona, diazepam, difenhidramina, etomidato, metoclopramida, midazolam, fenobarbital y propofol. Es incompatible con lorazepam, fenitoína y tiopental.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 1. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sufentanilo, citrato de (inyectable): 50 µg/ml (como base) en ampollas de 1 ml, 2 ml y 5 ml; *Sufenta*® (libre de conservantes) (Taylor); genérico (con conservantes); (Rx; C-II).

SULFACLORPIRIDACINA SÓDICA

Vetisulid®

ANTIBACTERIANO SULFONAMIDA

Consideraciones al recetar

- Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sulfas, tiacidas o sulfonilureas; grave deterioro de la función renal o hepática.
- ▶ Cuidado: disminución de la función renal o hepática, u obstrucción urinaria.
- Efectos adversos: puede precipitar en la orina (en especial con altas dosis usadas durante períodos prolongados, orina ácida o muy concentrada. PERROS: queratoconjuntivitis seca, mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, dermatitis) retinitis focal, fiebre, vómitos y poliartritis aséptica.
- ▶ Tiene potencial teratogénico; evaluar riesgo vs beneficio.
- La inyección IV demasiado rápida puede causar debilidad muscular, ceguera, ataxia y colapso; la inyección SC o IM puede provocar irritación tisular.

Usos/Indicaciones

La sulfaclorpiridacina está indicada para el tratamiento de la diarrea causada o complicada por *E. coli* en los terneros de menos de 1 mes de edad, o la colibacilosis en porcinos. También se usa por vía parenteral como una sulfonamida para propósitos generales en los bovinos adultos y otras especies.

Farmacología/Acciones

Por lo general, las sulfonamidas son agentes bacteriostáticos cuando se emplean solas. Se piensa que impiden la replicación bacteriana al competir con el ácido para-aminobenzoico (PABA) en la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico en la vía correspondiente a la formación del ácido fólico. Las sulfas sólo afectan a aquellos microorganismos que sintetizan su propio ácido fólico.

Los microorganismos que suelen ser afectados por las sulfonamidas incluyen algunas bacterias grampositivas, entre ellas, algunas cepas de estreptococos y estafilococos, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*. *C. perfringens* y muchas cepas de *Nocardia*. Las sulfas tienen una actividad in vitro contra algunas especies gramnegativas, incluyendo algunas cepas de *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pasteurella* y *Proteus*. Las sulfas tienen actividad contra algunas rickettsias y protozoarios (*Toxoplasma*, coccidios). Desafortunadamente, la resistencia a las sulfas es un fenómeno progresivo y muchas cepas de bacterias que alguna vez fueron susceptibles a esta clase de antibacterianos son ahora resistentes. Las sulfas son menos eficaces en el pus, los tejidos necróticos o en áreas con extensos detritos celulares.

Farmacocinética

Hay muy poca información sobre la farmacocinética específica para este agente. Por lo general, las sulfonamidas son absorbidas con facilidad desde el tracto gastrointestinal de los no rumiantes, pero la absorción puede variar dependiendo de la droga, la especie, la patología, etc. La presencia de alimento demora la velocidad, pero por lo general no la extensión de la absorción. El nivel máximo ocurre dentro del lapso de 1-2 horas en los no rumiantes (y en los jóvenes prerrumiantes). En los rumiantes adultos puede haber una gran demora antes de que la droga dada por vía oral sea absorbida.

Las sulfas son bien distribuidas por todo el cuerpo y algunas alcanzan niveles significativos en el líquido cefalorraquídeo. Dichos niveles tienden a ser más altos en hígado, riñones y pulmones y son más bajos en los músculos y huesos. Las sulfas pueden tener una alta afinidad por las proteínas séricas, pero la extensión de esta unión depende de la especie y la droga. Cuando se liga a las proteínas, la sulfa no es activa.

Las sulfonamidas son metabolizadas y excretadas por vía renal. La excreción renal de la droga sin cambio se produce por secreción tubular y filtración glomerular. La droga unida a proteínas no es filtrada a través de los glomérulos. El metabolismo se produce principalmente en el hígado, pero también está involucrado un metabolismo extrahepático. Los mecanismos de metabolización son, por lo general, la acetilación y la glucuronidación. Los metabolitos acetilados pueden ser menos solubles y con algunas sulfas puede ocurrir la cristalización en la orina, en particular a pH bajo. La vida media sérica de la sulfoclorpiridacina es, aproximadamente. 1,2 horas en el bovino.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las sulfonamidas están contraindicadas en los pacientes con hipersensibilidad a las sulfas, las tiacidas o las sulfonilureas. También están contraindicadas en pacientes con grave deterioro de la función hepática o renal, y deben ser usadas con cautela en aquellos con disminución de la función renal o hepática, o con obstrucción urinaria.

Las sulfonamidas orales pueden deprimir la función celulítica normal del aparato ruminorreticular pero, en la mayoría de los casos, es un efecto temporario y el animal se adapta.

Efectos adversos

Las sulfonamidas (o sus metabolitos) pueden precipitar en la orina, en particular cuando se administran a altas dosis durante períodos prolongados. La orina ácida o muy concentrada son características que también pueden contribuir al aumento de riesgo de cristaluria, hematuria y obstrucción tubular renal. Las diferentes sulfonamidas tienen distinta solubilidad según el pH. La alcalinización de la orina usando bicarbonato de sodio puede evitar la cristaluria, pero también disminuye la cantidad disponible para la reabsorción tubular. Por lo general, la cristaluria puede ser evitada con la mayoría de las sulfonamidas disponibles en comercios que mantienen un adecuado flujo de orina. El pH urinario normal en los herbívoros suele ser 8 o más, por lo que la cristaluria no es un problema frecuente. Las sulfonamidas pueden también causar reacciones de hipersensibilidad o diarrea al alterar la flora intestinal normal.

La inyección IV demasiado rápida de las sulfas puede causar debilidad muscular, ceguera, ataxia y colapso.

En los perros, la queratoconjuntivitis seca ha sido documentada con el uso de las sulfonamidas. Además, la mielosupresión, las reacciones de hipersensibilidad (erupciones cutáneas, dermatitis), retinitis focal, fiebre, vómitos y poliartritis aséptica son efectos que han sido informados en los perros.

La administración oral de sulfonamidas puede deprimir la función celulítica normal del aparato ruminorreticular pero, por lo general, este efecto es temporario y el animal se adapta. Debido a que las soluciones con sulfonamidas suelen ser alcalinas, pueden causar irritación tisular y necrosis si son inyectadas por vía IM o SC.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las sulfas atraviesan la placenta y pueden alcanzar niveles fetales equivalentes al 50% o más de los encontrados en el suero materno; se ha registrado potencial teratogénico en algunos animales de laboratorio cuando se las administra a dosis muy altas. Sólo deben ser usadas en los animales preñados cuando los beneficios superan con claridad a los riesgos del tratamiento.

Las sulfonamidas son distribuidas en la leche. El uso seguro de estas drogas durante la lactación no puede ser asumido; usar con precaución.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La toxicidad aguda secundaria a una sobredosis ocurre, aparentemente, sólo en muy raras ocasiones en las especies veterinarias. Además de los efectos adversos antes mencionados, después de dosis muy altas pueden observarse estimulación del SNC y degeneración de la mielina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo sulfaclorpiridacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANTIÁCIDOS. Pueden disminuir la biodisponibilidad oral de las sulfonamidas si se administran en forma concurrente.

Consideraciones de laboratorio

■ Las sulfonamidas pueden producir resultados falsos positivos en las determinaciones de glucosuria cuando se usa el método de Benedict.

Posologías

BOVINOS:

En los terneros, para las indicaciones autorizadas: 33-49,5 mg/kg oral o IV, 2 veces por día, durante 1-5 días; se sugiere iniciar el tratamiento con la preparación IV y luego cambiar a la formulación oral, si es posible (Información en el prospecto del producto; *Vetisulid*® - Fort Dodge).

PORCINOS:

Para las indicaciones autorizadas: 44-77 mg/kg/día oral (dividir la dosis y adimistrarla 2 veces al día cuando se tratan animales individuales), durante 1-5 días (Información en el prospecto del producto; *Vetisulid*® - Fort Dodge).

AVES:

Para las infecciones bacterianas entéricas:

- a) Usando el polvo oral: mezclar ¼ de cucharada de té por cada L de agua y usar como única fuente de agua de bebida durante 5-10 días. Puede ser efectiva para muchas infecciones entéricas por E. coli (Clubb, 1986).
- b) Usando el polvo oral: mezclar ¾ de cucharadas de té por cada 2 L de agua. Es bastante efectivo para las infecciones entéricas, en particular por *E. coli*. Reservado para clientes que no son capaces de dar otro medicamento por vía oral o parenteral (McDonald, 1989).
- c) Para palomas: 1200 mg por cada 3,8 L de agua de bebida. Muy efectivo para E. coli y es un buen bacteriostático (Harlin, 2006).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

Para ayudar a reducir la posibilidad de cristaluria, los animales deben tener libre acceso al agua; evitar la deshidratación.

Química/Sinónimos

La sulfaclorpiridacina sódica es un antibactriano sulfonamida de acción corta-intermedia y baja liposolubilidad. Es muy soluble en orina a pH usual.

La sulfaclorpiridacina también puede ser conocida como: cluricol o *Vetisulid®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente y protegido de la luz; evitar el congelamiento. La suspensión oral debe guardarse a temperatura ambiente; evitar el congelamiento. Los bolos y el polvo para uso oral deben mantenerse a temperatura ambiente; evitar el excesivo calor (temperaturas superiores a los 40 °C; 104 °F).

No se encontró información respecto a la compatibilidad de la sulfaclorpiridacina con otros líquidos o drogas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Sulfaclorpiridacina sódica (polvo oral): 54 g por envase; *Vetisulid® Powder* (Fort Dodge); (producto de venta libre). Indicado para su uso en terneros de menos de 1 mes de edad y porcinos. El tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) es 7 días para bovinos y 4 días para porcinos.

Sulfaclorpiridacina sódica (suspensión oral): 50 mg/ml en frascos de 180 ml; *Vetsulid® Oral Suspension* (Fort Dodge); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en porcinos. El tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) es 4 días para porcinos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Sulfadiacina/Pirimetamina - véase Pirimetamina/Sulfadiacina

SULFADIACINA/ **TRIMETOPRIMA** SULFAMETOXAZOL/ TRIMETOPRIMA

Co-trimoxazol, Tribrissen®, Bactrim®, Septra®

ANTIMICROBIANO SULFONAMIDA POTENCIADA

Nota: en la práctica de la medicina veterinaria en los Estados Unidos se usan dos combinaciones diferentes con trimetoprima. Están los productos con trimetoprima/sulfadiacina aprobados para su uso en perros, gatos y caballos, tanto por la vía parenteral como oral. Muchos veterinarios también usan la formulación oral aprobada para medicina humana con trimetoprima/sulfametoxazol. En Canadá, la sulfadoxina está disponible en combinación con trimetoprima para uso veterinario.

Consideraciones al recetar

- ▶ Antimicrobiano sulfonamida potenciada.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sulfas, las tiacidas o las sulfonilureas; grave deterioro de la función renal o hepática.
- De Cuidado: disminución de la función renal o hepática, obstrucción urinaria o urolitiasis.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: queratoconjuntivitis seca, hipersensibilidad (tipos I o III), hepatitis neutrofílica aguda con ictericia, vómitos, anorexia, diarrea, fiebre, anemia hemolítica, urticaria, poliartritis, edema facial, polidipsia, cristaluria, hematuria, poliruia, colestasis, hipotiroidismo, anemias, agranulocitosis, necrosis hepática idiosincrática. GATOS: anorexia, cristaluria, hematuria, leucopenias y anemias. CABALLOS: prurito transitorio (después de la inyección IV); por la vía oral: diarrea, reacciones de hipersensibilidad y efectos hematológicos (anemias, trombocitopenia o leucopenias).
- ▶ Es posible el desarrollo de efectos locales por inyección (controlar en el prospecto de cada producto las recomendaciones sobre la técnica de inyección).
- ▶ Puede ser teratogénico; evaluar los riesgos vs los beneficios.

Usos/Indicaciones

Aunque sólo está aprobada para su uso en perros y caballos, la trimetoprima/sulfadiacina se emplea en muchas especies para el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos susceptibles. Véase la sección Posologías para más información.

Farmacología/Acciones

Las sulfonamidas por sí solas son bacteriostáticas y la trimetoprima es bactericida, pero cuando se las usa en combinación, las sulfas potenciadas son bactericidas. Éstas inhiben secuencialmente las enzimas en la vía del ácido fólico, impidiendo la síntesis de timidina de las bacterias. Las sulfonamidas bloquean la conversión del ácido para-aminobenzoico (PABA) a ácido dihidrofólico, y la trimetoprima bloquea la conversión del ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico por medio de la inhibición de la dihidrofolato reductasa.

La relación óptima in vitro para las bacterias más susceptibles es, aproximadamente, 1:20 (trimetoprima:sulfa), pero la actividad sinérgica puede ocurrir con relaciones desde 1:1 hasta 1:40. La concentración sérica de la trimetoprima es considerada más importante que la concentración de la sulfa. Para las bacterias más susceptibles, la concentración inhibitoria mínima para la trimetoprima está por encima de 0,5 µg/ml en la mayoría de los casos.

Las sulfas potenciadas tienen un espectro de actividad bastante amplio. Las bacterias grampositivas que suelen ser susceptibles incluyen a la mayoría de los estreptococos, muchas cepas de estafilococos y Nocardia. En los caballos, aproximadamente el 30% de las cepas evaluadas de Streptococcus zooepidemicus son resistentes a la combinación trimetoprima/sulfa. Muchos microorganismos gramnegativos de la familia Enterobacteriaceae son susceptibles a las sulfas potenciadas, pero no Pseudomonas aeruginosa. Algunos protozoarios (Pneumocystis carinii, coccidios y toxoplasma) también son inhibidos por esta combinación. Se ha registrado que las sulfas potenciadas tienen poca actividad contra la mayoría de los anaerobios, pero las opiniones sobre esto varían.

La resistencia se desarrollará más lentamente con la combinación de drogas en comparación con lo que ocurre cuando cada una se emplea en forma individual. En los microorganismos gramnegativos, la resistencia suele ser mediada por plásmidos.

Farmacocinética

La combinación trimetoprima/sulfa se absorbe bien al ser administrada por vía oral, y alcanza los niveles máximos 1-4 horas después de la dosis; la droga se absorbe más lentamente después de la inyección SC. En los rumiantes, la trimetoprima parece ser atrapada en el sistema ruminorreticular después de la administración oral, sufriendo degradación.

La trimetoprima/sulfa se distribuye bien en el cuerpo. Cuando las meninges están inflamadas, las drogas ingresan en el líquido cefalorraquídeo en un nivel equivalente al 50% del encontrado en el suero. Ambas drogas atraviesan la placenta e ingresan en la leche. El volumen de distribución de la trimetoprima es 1,49 L/kg en los perros y 0,59-1,51 L/kg en los caballos. El volumen de distribución de la sulfadiacina en los perros es 1,02 L/kg.

Ambos componentes de la combinación trimetoprima/sulfa son excretados sin cambios por orina a través de filtración glomerular y secreción tubular, y son metabolizados por el hígado. Las sulfas son principalmente acetiladas y conjugadas con ácido glucurónico, mientras que la trimetoprima se metaboliza a formas oxidadas e hidroxiladas. La trimetoprima puede ser más extensamente metabolizada en el hígado de los rumiantes adultos que en otras especies. La vida media de eliminación sérica para la trimetoprima en varias especies es: 2,5 horas en perros; 1,91-3 horas en caballos; 1,5 horas en bovinos. La vida media de eliminación sérica para la sulfadiacina en varias especies es: 9,84 horas en perros; 2,71 horas en caballos; y 2,5 horas en bovinos. Si bien la trimetoprima es rápidamente eliminada del suero, la droga puede persistir durante un largo período en los tejidos.

Debido al número de variables involucradas, es muy difícil aplicar valores farmacocinéticos respecto a las recomendaciones de esquemas de dosificación con estas combinaciones. Cada droga (trimetorpima y sulfa) tiene diferentes parámetros farmacocinéticos (absorción, distribución, eliminación) en cada especie. Debido a que los diferentes microorganismos tienen distintas concentraciones inhibitorias mínimas y la relación óptima de trimetoprima:sulfa varía de uno a otro, el problema se exacerba.

Hay una considerable controversia acerca de la frecuencia de administración de estas combinaciones. El producto veterinario (trimetoprima/sulfadiacina) está aprobado para ser administrado 1 vez por día en perros y caballos, pero muchos veterinarios creen que la droga es más eficaz cuando se administra 2 veces por día, sin importar la sulfa utilizada.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los fabricantes mencionan que la combinación trimetorpima/sulfadiacina no debe ser usada en perros o caballos con un notorio daño del parénquima hepático, discrasias sanguíneas, o antecedentes de sensibilidad a las sulfonamidas. No debe emplearse en caballos (ni en ningún otro animal) destinados para productos alimenticios.

Esta combinación debe ser empleada con precaución en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

Debido a la posibilidad de cristalización en la orina, se aconseja evitar el uso de sulfadiacina en los perros con urolitiasis predispuestos a la formación de urolitos, o con orina ácida o muy concentrada.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados en los perros incluyen: queratoconjuntivitis seca (la cual puede ser irreversible), hepatitis neutrofilica aguda con ictericia, vómitos, anorexia, diarrea, fiebre, anemia hemolítica, urticaria, poliartritis, edema facial, polidipsia, poliuria y colestasis. Las sulfonamidas potenciadas pueden causar hipotiroidismo en los perros, en particular con tratamientos prolongados. Es factible observar reacciones de hipersensibilidad aguda de tipo I (anafilaxis) o III (enfermedad del suero). Las reacciones de hipersensibilidad parecen ser más comunes en las razas caninas de gran talla, entre las cuales, el Doberman pinscher es posiblemente, el más susceptibles. Otros efectos hematológicos (anemia, agranulocitosis) son posibles, pero se presentan con bastante poca frecuencia. Rara vez se ha observado que la combinación trimetoprima/sulfa ha causado una necrosis hepática idiosincrática moderada a masiva. Esta combinación podría aumentar el riesgo de pancreatitis aguda, pero no se ha establecido en forma definitiva una relación causa:efecto.

Los efectos adversos observados en gatos pueden incluir anorexia, leucopenias y anemias.

En los caballos, se ha observado prurito transitorio después de la inyección IV. La administración oral ha provocado diarrea en algunos equinos. La administración previa de sulfas potenciadas ha sido implicada en el aumento de la tasa de mortalidad asociada con diarreas graves. Si el producto inyectable al 48% se usa por vía IM o SC, o se extravasa después de la administración IV, pueden presentarse inflamación, dolor y daño tisular menor. También se han registrado reacciones de hipersensibilidad y efectos hematológicos (anemia, trombocitopenia o leucopenia); el tratamiento a largo plazo debería incluir controles hematológicos periódicos.

Las sulfonamidas (o sus metabolitos) pueden precipitar en la orina, en particular cuando se las da a altas dosis durante tiempo prolongado. La orina ácida o muy concentrada puede también contribuir a un aumento del riesgo de cristaluria, hematuria y obstrucción de los túbulos renales.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad del uso de la trimetoprima/sulfa en animales gestantes no ha sido establecida con claridad. Se han documentado efectos teratogénicos (paladar hendido). Estudios llevados a cabo hasta el momento en animales machos no han demostrado disminución del rendimiento reproductivo. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el emba-

razo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la trimetoprima/sulfa fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos; o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Usar con cuidado los productos con trimetoprima/sulfa en los animales en lactación. La combinación trimetoprima/sulfametoxazol no se recomienda en las personas en el período de lactancia, ya que las sulfonamidas son excretadas en la leche y pueden causar kernicterus. Los infantes prematuros y los no prematuros con hiperbilirrubinemia o con deficiencia de la glucosa-6-fosfodiestearasa también están en riesgo de efectos adversos.

Sobretoxicidad/Toxicidad aguda

Las manifestaciones de una sobredosis aguda pueden incluir signos clínicos de malestar gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea), toxicidad neurológica central (depresión, dolor de cabeza y confusión), edema facial, mielosupresión y aumento de las aminotransferasas séricas. La sobredosis oral puede ser tratada mediante procedimientos de vaciamiento gástrico (siguiendo los protocolos usuales) y terapia sintomática y de sostén. La acidificación de la orina puede aumentar la eliminación renal de trimetoprima, pero también podría provocar la cristaluria por sulfonamidas, en particular con los productos que contienen sulfadiacina. Hay que controlar los resultados del hemograma completo (y otros parámetros de laboratorio), según sea necesario. La mielosupresión asociada con sobredosis crónica puede ser tratada con ácido folínico (leucovorina), si es grave. La diálisis peritoneal no es efectiva para eliminar la trimetoprima o las sulfas desde la circulación.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo trimetoprima/sulfa, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMANTADINA. Una persona desarrolló delirio tóxico cuando recibió amantadina junto con trimetoprima/sulfa.
- ANTIÁCIDOS. Pueden disminuir la biodisponibilidad de las sulfonamidas, si se administran en forma concurrente.
- CICLOSPORINA. La combinación trimetoprima/sulfa aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.
- DIGOXINA. La combinación trimetoprima/sulfa puede aumentar los niveles de digoxina.
- DIURÉTICOS DERIVADOS DE LAS TIACIDAS. Pueden aumentar el riesgo de trombocitopenia.
- AGENTES HIPOGLUCEMIANTES ORALES. La combinación trimetoprima/sulfa puede potenciar los efectos.
- METOTREXATO. La combinación trimetoprima/sulfa puede desplazar al metotrexato de su unión con las proteínas plasmáticas y aumentar así el riesgo de efectos tóxicos; también puede interferir con la determinación de metotrexato (técnica por unión competitiva a proteínas).
- FENITOÍNA. La combinación trimetoprima/sulfa puede aumentar la vida media.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. La combinación trimetorpima/ sulfa puede disminuir la eficacia.

■ WARFARINA. La combinación trimetoprima/sulfa puede prolongar el INR y el tiempo de protrombina.

Consideraciones de laboratorio

- Cuando se usa la reacción de picrato alcalino de Jaffe para la determinación de la creatinina, la trimetoprima/sulfa puede causar una sobreestimación de aproximadamente el 10%.
- Las sulfonamidas pueden dar resultados falsos positivos para la determinación de la glucosuria cuando se emplea el método de Benedict.

Posologías

Nota: hay una importante controversia respecto a la frecuencia de dosificación de estas drogas. Véase la sección Farmacocinética para más información. A menos que se exprese lo contrario, las dosis son para las cantidades combinadas de trimetoprima/sulfa.

E CANINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) Para las infecciones del tracto urinario y los tejidos blandos, y la piodermia: 30 mg/kg oral cada 24 horas (no para los tejidos blandos), o 15 mg/kg cada 12 horas, durante 14 días. Para la piodermia crónica y la acantamebiasis: 30 mg/kg oral cada 12 horas durante 21-42 días.
 - Para las infecciones sistémicas y la bacteriemia: 30-45 mg/kg oral cada 12 horas, durante 3 a 5 días (Greene, Hartman y col., 2006).
- b) Para las infecciones bacterianas del tracto urinario: 30 mg/kg cada 12 horas oral (Bartges, 2007).
- c) Para las enfermedades protozoáricas:

Para la toxoplasmosis: 15 mg/kg oral cada 12 horas, durante 28 días.

Para Neospora: 15 mg/kg oral cada 12 horas, durante 4 semanas. Usada en forma concurrente con clindamicina (10 mg/kg cada 12 horas, durante 4 semanas) o pirimetamina (1 mg/kg oral 1 vez por día, durante 4 semanas).

Para Hepatozoon canis: 15 mg/kg oral cada 12 horas, durante 2-4 semanas. Usada al mismo tiempo con clindamicina (10 mg/kg oral cada 8 horas, durante 2-4 semanas) y pirimetamina (0,25 mg/kg oral 1 vez por día, durante 2-4 semanas) (Lappin, 2000).

- d) Para la coccidiosis: 30 mg/kg oral 1 vez por día, durante 10 días (Matz, 1995).
- e) Para la neumocistosis (Pneumocystis carinii): 15 mg/kg oral cada 8 horas, o 30 mg/kg oral cada 12 horas, siempre durante 3 semanas. Se puede administrar con cimetidina y levamisol como posibles inmunoestimulantes (Hawkins, 2000).
- f) Para Hepatozoon americanum: combinación trimetoprima/ sulfa (15 mg/kg oral cada 12 horas), pirimetamina (0,25 mg/kg oral cada 24 horas) y clindamicina (10 mg/kg cada 8 horas). Una vez alcanzada la remisión, se puede usar decoquinato (véase la monografía corespondiente) para el mantenimiento (Baneth, 2007).
- g) Para Hepatozoon americanum: combinación trimetoprima/ sulfa (15 mg/kg oral cada 12 horas, durante 14 días), pirimetamina (0,25 mg/kg oral cada 24 horas, durante 14 días) y clindamicina (10 mg/kg cada 8 horas, durante 14 días). Una vez lograda la remisión, se puede usar decoquinato (véase la monografía correspondiente) para el mantenimiento.

Para la neosporosis: pirimetamina (1 mg/kg/día oral) con trimetoprima/sulfa (15-30 mg/kg oral 2 veces por día) (Blagburn, 2005a).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para las infecciones del tracto urinario: 30 mg/kg oral cada 24 horas, durante 7-14 días.
 - Para las infecciones del tracto urinario y los tejidos blandos: 15 mg/kg oral cada 12 horas, durante 7-14 días (Greene, hartman y col., 2006).
- b) 30 mg/kg cada 12 horas (si se está tratando una infección por Nocardia, duplicar la dosis) (Ford y Aronson, 1985).
- c) Para la toxoplasmosis: 15 mg/kg oral cada 12 horas, durante 28 días (Lappin, 2000).
- d) Para las infecciones bacterianas del tracto urinario: 30 mg/kg cada 12 horas oral (Bartges, 2007).

HURONES:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 30 mg/kg oral 2 veces por día (Williams, 2000).
- b) Para la coccidiosis: 30 mg/kg oral 1 vez por día, durante 14 días (Johnson, 2006c).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 15-30 mg/kg oral cada 12-24 horas; 30-48 mg/kg SC cada 12 horas. La sulfadiacina tiene una vida media muy corta (aproximadamente 1 hora) en los conejos (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Chinchillas, gerbos, cobayos, hámsteres, ratones y ratas: 15-30 mg/kg oral cada 12 horas, o 30 mg/kg IM cada 12 horas (Adamcak y Otten, 2000).
- c) Chinchillas: 30 mg/kg oral, SC o IM cada 12 horas (Hayes, 2000).

BOVINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 44 mg/kg IM o IV 1 vez por día, usando una suspensión al 48% (Upson, 1988).
- b) 25 mg/kg IV o IM cada 24 horas (Burrows, 1980).
- c) Terneros: 48 mg/kg IV o IM cada 24 horas (Baggot, 1983).

EQUINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) Para las infecciones del tracto respiratorio: 15-30 mg/kg oral cada 12 horas. Darlo 30 minutos antes de la ingesta de heno (o granos) (Foreman, 1999).
- b) Potrillos: 15 mg/kg IV cada 12 horas; o 30 mg/kg oral cada 12 horas (Brumbaugh, 1999).
- c) 22 mg/kg IV cada 24 horas, o 30 mg/kg oral cada 24 horas (Upson, 1988).
- d) 30 mg/kg oral 1 vez por día, o 21,3 mg/kg IV 1 vez por día (Prospecto del producto; Tribrissen® - Coopers).
- e) Potrillos: 15 mg/kg oral o IV 2 veces por día (Furr, 1999).
- f) Para la mieloencefalitis protozoárica equina: sulfadiacina a 20 mg/kg (sola o como sulfa potenciada), oral 1-2 veces por día con pirimetamina (1 mg/kg oral 1 vez por día), durante 90-120 días (o más). Controlar el hemograma (Moore, 1999).

PORCINOS:

Para las infecciones susceptibles:

a) 48 mg/kg IM cada 24 horas (Baggot, 1983).

AVES:

Para las infecciones susceptibles:

a) Usando la combinación trimetoprima/sulfametoxazol en

suspensión oral (240 mg/5 ml): 2 mg/kg oral 2 veces por día. Es buena para muchas infecciones respiratorias y entéricas causadas por microorganismos grampositivos y gramnegativos. Puede causar emesis en los papagayos (McDonald, 1989).

 b) Para las infecciones respiratorias y entéricas en psitácidos, usando la suspensión inyectable al 24%: 0,2 ml/kg IM 1-2 veces por día.

Para la coccidiosis en tucanes y mirlos, usando la combinación trimetoprima/sulfametoxazol en suspensión oral (240 mg/5 ml): 2,2 ml/kg 1 vez por día, durante 5 días. Se puede agregar al alimento.

Para las infecciones respiratorias y entéricas en crías de psitácidos alimentadas a mano, usando la suspensión oral de trimetoprima/sulfametoxazol (240 mg/5 ml): 0,22 ml/30 g 2-3 veces por día, durante 5-7 días (Clubb, 1986).

- c) Usando la suspensión oral: 50-100 mg/kg (del producto combinado) oral cada 12 horas (Hoeffer, 1995).
- d) Rátidas: para Toxoplasma gondii: 30-50 mg/kg IM 2 veces por día (Jenson, 1998).

REPTILES:

Para las infecciones susceptibles:

- a) Para la mayoría de las especies: 30 mg/kg IM (en la parte superior del cuerpo) 1 vez por día, por 2 aplicaciones, y luego continuar día por medio, por otras 5-12 aplicaciones. Puede ser útil para infecciones entéricas (Gauvin, 1993).
- b) Para todas las especies: 30 mg/kg IM, dando las primeras 2 aplicaciones con un intervalo de 24 horas, y luego seguir día por medio (Jacobson, 1999).
- c) 15-25 mg/kg/día IM, durante 7-14 días (Lewbart, 2001).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos; con el tratamiento a largo plazo, se debe considerar un control periódico del hemograma completo.
- Se debe considerar la realización de pruebas de función tiroidea (datos basales y durante el tratamiento), en particular en los perros que recibirán tratamiento durante largo plazo.

Información al cliente

- Si se usa la suspensión oral, agitarla bien antes de usar; no necesita ser refrigerada.
- Los animales deben tener libre acceso al agua y no se debe permitir que se deshidraten durante el tratamiento.
- Si los perros presentan sequedad o irritación de los ojos, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

La trimetorpima se presenta como cristales o polvo cristalino de color blanco a crema, inodoro y con sabor amargo. Es muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol.

La sulfadiacina se presenta como un polvo blanco a ligeramente amarillento, inodoro (o casi); es prácticamente insoluble en agua y poco soluble en alcohol.

El sulfametoxazol se presenta como un polvo cristalino casi inodoro, blanco-blanquecino. Aproximadamente 0,29 mg son solubles en 1 ml de agua y 20 mg son solubles en 1 ml de alcohol.

En combinación, estos productos pueden ser conocidos como: Co-trimoxazol, SMX-TMP, TMP-SMX, TMP-SDZ, SDZ-TMP, Co-trimacina; hay varias marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante de instrucciones diferentes, los productos con trimetoprima/sulfadiacina y co-trimoxazol deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C) en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación/Tiempos de retiro

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Trimetoprima/sulfadiacina (pasta oral): cada gramo contiene 67 mg de trimetoprima y 333 mg de sulfadiacina. Disponible en jeringas con 37,5 g (peso total); *Tribrissen®* 400 *Oral Paste* (Schering Plough); (Rx). Aprobado para su uso en caballos no destinados a la producción de alimento.

Trimetoprima/sulfadiacina (inyección estéril): al 48% en frascos de 100 ml; *Di-Biotic*® 48% (Phoenix Pharmaceutical), *Tribrissen*® 48% *Injection* (Schering Plough); (Rx). Aprobado para su uso en caballos no destinados a la producción de alimento.

Trimetoprima/sulfadiacina (polvo): 67 mg de trimetoprima y 333 mg de sulfadiacina por gramo: *Tucoprim® Powder* (Pharmacia & Upjohn) en envases con 200 g y 400 g y en baldes con 2 kg; *Uniprim® Powder* (Macleod) en paquetes con 37,5 g y 1,125 kg, jarras con 200 g y cajas con 12 kg; (Rx). Aprobado para su uso en caballos no destinados a la producción de alimento.

En Canadá, la combinación trimetoprima-sulfadoxina está disponible para su uso en bovinos y porcinos (*Trivetrin®* - Wellcome; *Borgal®* - Hoechst). Tiempo de retiro previo a faena = 10 días; tiempo de retiro previo a ordeñe = 96 horas.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Trimetoprima (sola) (tabletas): 100 mg y 200 mg; *Proloprim*® (Glaxo Wellcome); *Trimpex*® (Roche); genérico; (Rx).

Trimetoprima/sulfametoxazol (tabletas): 80 mg/400 mg y 160 mg/800 mg; *Bactrim*®, *Bactrim*®-*DS* (Roche); *Septra*®, *Septra*®*DS* (Glaxo Wellcome); genérico; (Rx).

Trimetoprima (8 mg/ml) y sulfametoxazol (40 mg/ml) (suspensión oral), envases con 20 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 473 ml y 480 ml; *Septra*® (Glaxo Wellcome); *Cotrim*® *Pediatric* (Lemmon), *Sulfatrim*® (varios); genérico; (Rx).

Trimetoprima a 16 mg/5 ml (3,2 mg/ml) y sulfametoxazol a 80 mg/5 ml (16 mg/ml) para inyección en *Carpuject* con 5 ml; trimetoprima a 80 mg/5ml (16 mg/ml) y sulfametoxazol a 400 mg/5 ml (80 mg/ml) en frascos multidosis de 10 ml, 20 ml, 30 ml y frascos de 5ml; *Bactrim*® *IV* (Roche); *Septra*® *IV* (Monarch); genérico; (Rx).

SULFADIMETOXINA

Albon®

ANTIMICROBIANO SULFONAMIDA

Consideraciones al recetar

- ▶ Antimicrobiano sulfonamida.
- De Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sulfas, las tiacidas o las sulfonilureas; grave deterioro de la función renal o hepática.
- ▶ Cuidado: disminución de la función renal o hepática, u obstrucción urinaria.
- ▶ Efectos adversos: puede precipitar en orina (en especial con altas dosis durante períodos prolongados, orina ácida o muy concentrada). PERROS: queratoconjuntivitis seca, mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, dermatitis), retinitis focal, fiebre, vómitos y posible poliartritis aséptica.
- ▶ Puede ser teratogénico; enfrentar riesgos vs beneficios.

Usos/Indicaciones

La sulfadimetoxina inyectable y en tabletas está aprobada para su uso en perros y gatos para infecciones respiratorias, genitourinarias, entéricas y de tejidos blandos causadas por microorganismos susceptibles. Se emplea para el tratamiento de la coccidiosis en perros aunque no está aprobada para esta indicación.

En los caballos, la sulfadimetoxina inyectable está aprobada para el tratamiento de las infecciones respiratorias causadas por Streptococcus equi.

En los bovinos, la droga está aprobada para el tratamiento del complejo febril del transporte, la difteria de los terneros, la neumonía bacteriana y pietín causados por microorganismos suscep-

En los pollos, la sulfadimetoxina se agrega al agua de bebida para el tratamiento de la coccidiosis, el cólera de las aves de corral y la coriza infecciosa.

Farmacología/Acciones

Las sulfonamidas suelen ser agentes bacteriostáticos cuando se usan solas. Se piensa que evitan la replicación bacteriana al competir con el ácido para-aminobenzoico (PABA) en la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico en la vía de formación del ácido fólico. Las sulfas afectan sólo a los microorganismos que sintetizan su propio ácido fólico.

Los microorganismos que suelen ser afectados por las sulfonamidas incluyen algunas bacterias grampositivas, entre ellas, algunas cepas de estreptococos, estafilococos, Bacillus anthracis, Clostridium tetani, C. perfringens y muchas cepas de Nocardia. Las sulfas también tienen actividad in vitro contra algunas especies gramnegativas, incluyendo algunas cepas de Shigella, Salmonella, E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Pasteurella y Proteus. Las sulfas tienen actividad contra algunas rickettsias y protozoarios (toxoplasmas, coccidios). Desfortunadamente, la resistencia a las sulfas es un fenómeno en progreso y muchas cepas de bacterias que fueron alguna vez susceptibles a esta clase de drogas no lo son en la actualidad. Las sulfas son menos eficaces en el pus, el tejido necrótico o en áreas con gran cantidad de detritos celulares.

Farmacocinética

En los perros, gatos, porcinos y ovinos, la sulfadimetoxina es fácilmente absorbida y bien distribuida. El volumen de distribución relativo varía entre 0,17 L/kg en las ovejas y 0,35 L/kg en los bovinos y los caballos. La droga tiene una alta afinidad por las

En la mayoría de las especies, la sulfadimetoxina es acetilada en el hígado a acetilsulfadimetoxina y se excreta sin cambios por orina. En los perros, la droga no es apreciablemente metabolizada en el hígado y la mayor parte de su eliminación se basa en la excreción renal. La prolongada vida media de eliminación es el resultado de su apreciable reabsorción en los túbulos renales. La vida media informada en varias especies es: 14 horas en cerdos, 15 horas en ovinos y 11,3 horas en caballos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las sulfonamidas están contraindicadas en pacientes hipersensibles a las sulfas, las tiacidas o las sulfonilureas. También están contraindicadas en pacientes con grave disfunción renal o hepática, y debe ser usada con cautela en aquellos con disminución de la función renal o hepática o con obstrucciones urinarias.

Las sulfonamidas pueden deprimir la función celulítica normal del sistema ruminorreticular, pero este efecto suele ser temporario y el animal se adapta.

Efectos adversos

Las sulfonamidas (o sus metabolitos) pueden precipitar en la orina, en particular cuando se las administra a dosis altas durante períodos prolongados. La orina ácida o muy concentrada también puede contribuir a aumentar el riesgo de cristaluria, hematuria y obstrucción de los túbulos renales. Las diferentes sulfonamidas tienen distintas solubilidades según el pH. La alcalinización de la orina usando bicarbonato de sodio puede evitar la cristaluria, pero también puede disminuir la cantidad disponible para la reabsorción tubular. Por lo general, la cristaluria puede ser evitada con la mayoría de las sulfonamidas disponibles en comercios que mantienen el flujo urinario adecuado. El pH urinario normal en los herbívoros suele ser igual o superior a 8, por lo que la cristaluria no es un problema frecuente. Las sulfonamidas pueden también causar varias reacciones de hipersensibilidad o diarrea al alterar la flora normal del intestino.

La inyección IV demasiado rápida de las sulfas puede provocar debilidad muscular, ceguera, ataxia y colapso.

En los perros, también se ha descrito la presentación de queratoconjuntivitis seca, mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad (erupciones cutáneas, dermatitis), retinitis focal, fiebre, vómitos y poliartritis aséptica.

Las sulfonamidas dadas por vía oral pueden deprimir la función celulítica normal del sistema ruminorreticular, pero este efecto suele ser temporario y los animales se adaptan.

Debido a que las soluciones que contienen sulfonamidas son, por lo general, alcalinas, pueden causar irritación y necrosis tisular si son inyectadas por vía IV o SC.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las sulfas atraviesan la placenta y en el feto puede alcanzar un nivel equivalente al 50% o más del encontrado en el suero materno; se ha documentado teratogenicidad en algunos animales de laboratorio cuando son administradas a muy altas dosis. Sólo deberían ser usadas en animales preñados cuando los beneficios superan con claridad a los riesgos.

Las sulfonamidas se distribuyen en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La toxicidad aguda secundaria a una sobredosis parecería ocurrir sólo en muy raras ocasiones en las especies veterinarias. Además de los efectos adversos antes mencionados, se observado la presentación de estimulación del SNC y degeneración de la mielina después del uso de dosis muy altas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo sulfonamidas, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

 ANTIÁCIDOS. Pueden disminuir la biodisponibilidad oral de las sulfonamidas si son administrados al mismo tiempo.

Consideraciones de laboratorio

■ Las sulfonamidas pueden dar resultados falsos positivos cuando se determina la glucosuria con el método de Benedict.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 25 mg/kg oral, IV o IM, 1 vez por día (Davis, 1985; Kirk, 1989).
- b) 100 mg/kg oral, IV o IM 1 vez por día (Upson, 1988).
- c) Comenzar con 55 mg/kg oral, IV o SC; luego, 27,5 mg/kg 1 vez por día (Prospecto del producto; *Albon®* Roche).

Para la coccidiosis:

- a) Comenzar con 55 mg/kg oral el primer día de tratamiento, y luego, 27,5 mg/kg oral 1 vez por día, durante 9 días (Matz, 1995).
- b) Una dosis de 50 mg/kg 1 vez por día, durante 10-14 días, eliminará la excreción de oocistos en la mayoría de los perros y gatos (Marks, 2007c).
- c) Durante edades tempranas (2-6 semanas): 50 mg/kg oral el primer día, continuando con 25 mg/kg/día oral hasta que los síntomas desaparezcan (Macintire, 2004).

FELINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 25 mg/kg oral, IV o IM 1 vez por día (Davis, 1985; Kirk, 1989).
- b) 100 mg/kg oral, IV o IM 1 vez por día (Upson, 1988).
- c) Comenzar con 55 mg/kg oral, IV o SC y luego continuar con 27,5 mg/kg 1 vez por día (Prospecto del producto; *Albon*® Roche).

Para la coccidiosis:

- a) 50 mg/kg 1 vez por día el primer día; luego, 25 mg/kg 1 vez por día, durante 14-20 días. Las sulfas son agentes coccidiostáticos. Durante el uso de las sulfas es importante mantener un cuidado de sostén, incluyendo la administración de líquidos y una buena nutrición (Cornelius y Roberson, 1986).
- b) 50 mg/kg 1 vez por día, durante 10-14 días, eliminará la excreción de oocistos en la mayoría de los perros y gatos (Marks, 2007c).

HURONES:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 25 mg/kg oral, SC o IM, 1 vez por día (Williams, 2000).
- Para la coccidiosis: 25 mg/kg oral 1 vez por día, durante 14 días (Johnson, 2006c).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 10-15 mg/kg oral cada 12 horas (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Conejos: para la coccidiosis: 25 mg/kg oral 1 vez por día (Burke, 1999).
- c) Erizos: 2-20 mg/kg/día IM, SC u oral (Smith, 2000).
- d) Ratones, ratas, hámsteres, gerbos, cobayos y chinchillas: como coccidiostático: 50 mg/kg oral 1 vez, y luego continuar con 25 mg/kg oral 1 vez por día, durante 10-20 días, o 75 mg/kg oral, durante 7-14 días (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 110 mg/kg oral o IV 1 vez por día (Upson, 1988).
- b) Comenzar con 55 mg/kg IV y seguir con 27,5 mg/kg IV 1 vez por día (Baggot, 1983).
- c) 110 mg/kg oral cada 24 horas (Burrows, 1980).
- d) Comenzar con 55 mg/kg oral o IV, y luego 27,5 mg/kg cada 24 horas (Jenkins, 1986).
- e) Comenzar con 55 mg/kg IV u oral, y seguir con 27,5 mg/kg cada 24 horas IV u oral, durante un lapso de hasta 5 días. Si se usan los bolos de liberación sostenida: 137,5 mg/kg oral cada 4 días (Prospecto del producto; *Albon*® Roche).

EQUINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 55 mg/kg oral o IV cada 12 horas (Upson,1988).
- b) Comenzar con 55 mg/kg IV u oral, y seguir con 27,5 mg/kg cada 24 horas IV (Prospecto del producto; Albon® - Roche).

REPTILES:

Para las infecciones susceptibles:

a) Para los coccidios: 90 mg/kg oral el primer día; luego seguir con 45 mg/kg/día oral, durante 5 días consecutivos; también puede ser dada IM o IV. Mantener una adecuada hidratación (Lewbart, 2001).

Química/Sinónimos

La sulfadimetoxina, una sulfonamida de larga acción, se presenta como un polvo cremoso, color blanco, inodoro (o casi). Es muy poco soluble en agua y poco soluble en alcohol.

También puede ser conocida como solfadimetossina, solfadimetossipirimidina, Albon®, Amtech®, Chemiosalfa®, Deltin®, Di-Methox®, Risulpir®, Ritarsulfa®, SDM®, Sulfadren®, Sulfastop® o Sulfasol®, y Sulfathox®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante indique lo contrario, almacenar los productos con sulfodimetoxina a temperatura ambiente y protegidos de la luz. Si se forman cristales debido a la exposición a bajas temperaturas, entibiar el frasco o mantenerlo a temperatura ambiente durante varios días hasta la resolubilización de la droga; la eficacia no se ve alterada por este proceso.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Sulfadimetoxina (inyectable): 400 mg/ml (al 40%) en frascos de 100 ml; Albon® Injection 40% (Pfizer Animal Health); Amtech® Sulfadimethoxine Injection 40% (sólo para uso IV en bovinos) (Phoenix Scientific), Di-Methox® Injection 40% (AgriLabs), genérico; (Agripharm, Aspen, Butler, Durvet, Vedco), SDM® Injection (Phoenix Pharmaceuticals); (Rx). Aprobados para su uso en

perros, gatos, equinos, porcinos y bovinos. No usar en caballos destinados a producir alimentos ni en terneros que van a ser faenados. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 5 días (bovinos); tiempo de retiro previo a ordeñe (a la dosis autorizada) = 60 horas.

Sulfadimetoxina (tabletas orales): 125 mg, 250 mg y 500 mg; Albon® Tablets (Pfizer Animal Health); (Rx). Aprobado para su uso en perros y gatos.

Sulfadimetoxina (suspensión oral): 50 mg/ml en frascos de 60 ml y 470 ml; Albon® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en perros y

Sulfadimetoxina (bolos orales): 5 g y 15 g; Albon® (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en bovinos. No debe ser usado en terneras destinadas a faena. No se ha establecido un período de retiro para esta droga en terneros prerrumiantes. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 7 días (bovinos); tiempo de retiro previo a ordeñe (a la dosis autoriada)

Sulfadimetoxina (bolos orales de liberación sostenida): 12,5 g; Albon® SR (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en bovinos no lactantes. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 21 días (bovinos); no se ha establecido un tiempo de retiro para terneros prerrumiantes. No usar en terneras destinadas a consumo.

Sulfadimetoxina (polvo soluble): 94,6 g/paquete (para agregar al agua de bebida); Albon® (Pfizer), Di-Methox® Soluble Powder (AgriLabs), genérico; (Agripharm, Aspen, Durvet, Phoenix Scientific, Vedco), Sulfasol® (Med-Pharmex); (productos de venta libre). Aprobados para su uso en terneras lecheras, vaquillonas lecheras, bovinos para carne, pollos parrilleros y de remplazo, y pavos para carne. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 7 días (en bovinos); 5 días (en aves de corral; no usar en pollos de más de 16 semanas de edad o pavos de más de 24 sema-

Sulfadimetoxina al 12,5% (solución concentrada para agregar al agua de bebida); Albon® (Pfizer), Amtech®, genérico; (Phoenix Scientific), Di-Methox® 12,5% Oral Solution (AgriLabs), SDM® Solution (Phoenix Pharmaceutical), genérico; (Agri Pharm, Aspen, Butler, Durvet, Vedco), Sulforal® (Med-Pharmex); (productos de venta libre). Aprobados para su uso en pollos, pavos y bovinos. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 7 días (para terneras lecheras, vaquillonas lecheras y bovinos para carne; el tiempo de retiro para terneros prerrumiantes no ha sido establecido; no usar en terneros que serán faenados); 5 días (aves de corral; no usar en pollos de menos de 16 semanas de edad o pavos de menos de 24 semanas de edad).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

SULFADIMETOXINA/ **ORMETOPRIMA**

Primor®

ANTIMICROBIANO SULFONAMIDA POTENCIADA

Consideraciones al recetar

- ▶ Sulfa potenciada similar a la combinación trimetoprima/sulfa. Lo que sigue se aplica a la trimetoprima/sulfa y puede también correlacionarse con este
- De Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sulfas, tiacidas o sulfonilureas; grave deterioro de la función renal o hepática.
- De Cuidado: disminución de la función renal o hepática, obstrucción urinaria o urolitiasis.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: queratoconjuntivitis seca, hipersensibilidad (tipos I o III), hepatitis neutrofilica aguda con ictericia, vómitos, anorexia, diarrea, fiebre, anemia hemolítica, urticaria, poliartritis, edema facial, polidipsia, cristaluria, hematuria, poliuria, colestasis, hipotiroidismo, anemia, agranulocitosis, necrosis hepática idiosincrática. GATOS: anorexia, cristaluria, hematuria, leucopenia y anemia.
- ▶ Puede ser teratogénico; enfrentar riesgos vs beneficios.

Usos/Indicaciones

La sulfadimetoxina/ormetoprima está aprobada para el tratamiento de los perros con infecciones de piel y tejidos blandos causadas por cepas susceptibles de Staphylococcus aureus y E. coli.

Farmacología/Acciones

La sulfadimetoxina/ormetoprima comparte con la trimetoprima/ sulfa los mecanismos de acción y, probablemente, el espectro de actividad antibacteriano. Por sí solas, las sulfonamidas son bacteriostáticos pero en combinación con ormetorpima o trimetoprima, las sulfas potenciadas son bactericidas. Las sulfas potenciadas inhiben secuencialmente las enzimas en la vía del ácido fólico, impidiendo así la síntesis bacteriana de timidina. Las sulfonamidas bloquean la conversión del ácido para-aminobenzoico (PABA) a ácido dihidrofólico, y la ormetoprima bloquea la conversión del ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico por inhibición de la dihidrofolato reductasa.

Las sulfas potenciadas tienen un espectro de actividad bastante amplio. Las bacterias grampositivas que suelen ser susceptibles incluyen a la mayoría de los estreptococos, muchas cepas de estafilococos y Nocardia. Muchas bacterias gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae son susceptibles a las sulfas potenciadas, pero no Pseudomonas aeruginosa. Algunos protozoarios (Pneumocystis carinii, coccidios y toxoplasmas) son también inhibidos por la combinación. Se ha documentado que las sulfas potenciadas tienen poca actividad contra la mayoría de los anaerobios, pero las opiniones sobre esto son variables.

La resistencia se desarrollará con más lentitud con la combinación de las drogas en comparación con lo que ocurre con cada una en forma individual. En los microorganismos gramnegativos, la resistencia suele estar mediada por plásmidos.

Farmacocinética

La farmacocinética de la sulfadimetoxina fue expuesta en la monografia previa. Los datos farmacocinéticos para la ormetoprima no estaban disponibles al momento de escribir esta monografía, pero el fabricante menciona que los niveles terapéuticos se mantienen durante 24 horas a las dosis recomendadas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante advierte que la combinación ormetoprima/sulfadimetoxina no debe ser usada en perros que manifiestan un notorio daño del parénquima hepático, discrasias sanguíneas o en aquellos con antecedentes de hipersensibilidad a las sulfonamidas.

Esta combinación debe ser usada con cuidado en los pacientes con enfermedad hepática o tiroidea previa.

Efectos adversos

Es de esperar que esta combinación exhiba en los perros el mismo perfil de reacciones adversas que la combinación trimetoprima/sulfa, incluyendo: queratoconjuntivitis seca (la cual puede ser irreversible), hepatitis neutrofílica aguda con ictericia, vómitos, anorexia, diarrea, fiebre, anemia hemolítica, urticaria, poliartritis, edema facial, polidipsia, poliuria y colestasis. También se pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad aguda de tipo I (anafilaxis) o III (enfermedad del suero). Las reacciones de hipersensibilidad parecen ser más comunes en las razas caninas de gran talla, en las cuales el Doberman pinscher es posiblemente, el más susceptible. Otros efectos hematológios (anemia, agranulocitopenia) son posibles, pero son bastante poco frecuentes.

El tratamiento a largo plazo (8 semanas) a la dosis recomendada de ormetoprima/sulfadimetoxina (27,5 mg/kg, 1 vez por día) produjo elevación del nivel sérico de colesterol y del peso de la tiroides y el hígado, así como también hiperplasia folicular tiroidea y agrandamiento de las células basofílicas en la pituitaria. El fabricante menciona que el hipotiroidismo es el principal efecto relacionado con el tratamiento extendido o a dosis excesiva.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad del uso de esta combinación no ha sido estabelcida en los animales preñados. Hay informes de teratogenicidad (paladar hendido) en algunos animales de laboratorio que recibieron trimetoprima/sulfa.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En estudios experimentales en perros, dosis superiores a 80 mg/kg produjeron ligeros tremores musculares y aumento de la actividad motora en algunos de ellos. Dosis más altas pueden provocar depresión, anorexia y convulsiones.

Se sugiere manejar las grandes sobredosis orales por medio de los procedimientos de vaciamiento intestinal siguiendo las precauciones y los protocolos estándares, y mediante terapia de sostén y sintomática en base a los signos clínicos.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio

No se ha observado ninguna para esta combinación, pero sería de esperar que se apliquen a ella las posibles interacciones expresadas para la combinación trimetoprima/sulfa; véase la monografía correspondiente para más información.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones susceptibles:

a) Comenzar con 55 mg/kg (droga combinada) oral el primer día de tratamiento; luego, seguir con 27,5 mg/kg oral 1 vez por día, hasta al menos 2 días después de la remisión de los signos clínicos. No está aprobado para tratamientos más prolongados que 21 días (Prospecto del producto; *Primor*® - Pfizer).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

Los animales deben tener libre acceso al agua y no se debe permitir su deshidratación durante el tratamiento.

Química/Sinónimos

La ormetoprima es una diaminopirimidina estructuralmente relacionado con la trimetoprima; se presenta como un polvo blanco casi insípido. La química de la sulfadimetoxina se describe en la monografía previa.

La sulfadimetoxina también puede ser conocida como solfadimetossina, solfadimetossipirimidina, *Chemiosalfa®*, *Deltin®*, *Risulpir®*, *Ritarsulfa®*, *Sulfadren®*, *Sulfastop®* y *Sulfathox®*.

La ormetoprima también puede ser conocida como NSC-95072, ormetoprim, ormetoprime, ormetoprimum o Ro-5-9754.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante de instrucciones diferentes, las tabletas deben ser almacenadas en envases herméticos, resistentes al paso de la luz, a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Sulfadimetoxina/ormetoprima (tabletas ranuradas):

120's: 100 mg/20 mg 240's: 200 mg/40 mg 600's: 500 mg/100 mg 1200's: 1000 mg/200 mg

Primor® (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en perros.

Sulfadimetoxina/ormetoprima (premezcla medicada): 113,5 g de sulfametoxina y 68,1 g de ormetoprima por cada 450 g en bolsas de 22,5 kg. Aprobado para su uso en pollos (parrilleros y de remplazo [reproductores y ponedoras]), pavos, patos y perdices. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 5 días. No administrar en pollos de más de 16 semanas de edad, pavos o patos productores de huevos para alimento. Rofenaid® 40 (Alpharma), Romet® 30 (Alpharma). Aprobado para uso en salmónidos (truchas y salmones) y siluros; tiempo de retiro previo a faena o entrega a pescadería: 42 días; (producto de venta libre).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

SULFASALACINA

Azulfidine®

SULFONAMIDA/ANTIBACTERIANO SALICILATO, INMUNOSUPRESOR

Consideraciones al recetar

- ▶ Análogo de la sulfa, tiene actividad antibacteriana y antiinflamatoria gastrointestinal y se usa para la enfermedad intestinal inflamatoria; también ha sido empleado para la vasculitis.
- De Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga, las sulfas o los salicilatos; obstrucciones intestinal o urinaria.
- ▶ Cuidado: enfermedaddes hepáticas, renales o hematológicas; en gatos.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: queratoconjuntivitis seca, anorexia, vómitos, ictericia colestásica, anemia hemolítica, leucopenia, vómitos, disminución del recuento espermático y dermatitis alérgica. GATOS: anorexia, vómitos y anemia.

Usos/Indicaciones

La sulfasalacina se usa para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria en perros y gatos. También se ha sugerido su empleo como terapia adyuvante para la vasculitis canina.

Farmacología/Acciones

Si bien el mecanismo de acción exacto para sus efectos terapéuticos en el tratamiento de la colitis en los pequeños animales no ha sido determinado, se cree que después de que la sulfasalacina es desdoblada en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, mesalamina) por las bacterias intestinales, la actividad antibacteriana (sulfapiridina) y/o antiinflamatoria (mesalamina) altera los signos clínicos o el curso de la enfermedad. Los niveles de ambas drogas en el colon son más altos cuando se administran por vía oral como agentes separados.

Farmacocinética

Sólo se absorbe el 10-33% de una dosis de sulfasalacina administrada por vía oral. Aparentemente, algo de la droga absorbida es luego excretado sin cambios por bilis. La droga no absorbida y la excretada por bilis son desdobladas a 5-ASA y sulfapiridina en el colon por la flora bacteriana ahí presente. La sulfapiridina es rápidamente absorbida, pero sólo un pequeño porcentaje de 5-ASA es absorbido.

La sulfapiridina y el 5-ASA absorbidos son metabolizados en el hígado y luego excretados por vía renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La sulfasalacina está contraindicada en animales con hipersensibilidad a la droga, las sulfonamidas o los salicilatos. También está contraindicada en pacientes con onstrucción intestinal o urinaria. Debe ser usada con precaución en los animales con enfermedades hepáticas, renales o hematológicas preexistentes. Debido a que los gatos pueden ser sensibles a los salicilatos (véase la monografia Aspirina) la droga debe administrarse con cuidado en esta especie.

Efectos adversos

Aunque pueden ocurrir efectos adversos en los perros y, entre ellos el más frecuente es la queratoconjuntivitis seca, se los considera poco ha-

bituales. Otros posibles efectos adversos incluyen anorexia, vómitos, ictericia colestásica, anemia hemolítica, leucopenia, disminución del recuento espermático, y dermatitis alérgica. Si en un comienzo se observa disminución de la producción de lágrimas, la reducción de la dosis o la suspensión de la administración de la droga pueden impedir el progreso de la queratoconjuntivitis seca, o aumentar la producción de lágrimas.

En ocasiones, los gatos pueden manifestar anorexia y vómitos, efectos que pueden ser aliviados mediante el uso de tabletas con cobertura entérica. Las anemias secundarias a la sulfasalacina son también posibles en los gatos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aunque no se ha probado que la sulfasalacina sea peligrosa durante la gestación, y es baja la incidencia de kernicterus neonatal en niños nacidos de mujeres que tomaban sulfasalacina, ésta debería ser usada cuando hay una clara indicación. En estudios llevados a cabo en animales de laboratorio (ratas, conejos) dosis equivalentes a 6 veces la recomendada en personas causaron deterioro de la fertilidad en los machos; se piensa que este efecto es causado por la sulfapiridina y se revierte al suspender la administración de la

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la sulfasalacina fue clasificada dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se la emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en perros y gatos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Las sulfonamidas son excretadas en la leche. En los niños recién nacidos, ellas compiten con la bilirrubina por los sitios de unión a las proteínas plasmáticas y pueden causar kernicterus. Usar con cuidado en los pacientes en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible respecto a las sobredosis con este agente, pero debido a que una sobredosis masiva podría causar importante intoxicación por salicilatos y/o sulfonamidas, se deberán considerar la realización de los procedimientos estándares de vaciamiento gástrico y la administración de catárticos. La alcalinización de la orina y la diuresis forzada también pueden ser beneficiosas en casos seleccionados.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo sulfasalacina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CLORPROPAMIDA. Se pueden potenciar los efectos hipoglucé-
- DIGOXINA. La sulfasalacina puede reducir la absorción.
- SULFATO FERROSO u otras sales de hierro. Pueden disminuir los niveles en sangre de la sulfasalacina si se adminsitran en forma concurrente; se desconoce cuál es la importancia clínica.

- ÁCIDO FÓLICO. La absorción posterior a la administración oral puede estar inhibida.
- WARFARINA. La sulfasalacina podría potenciar a la warfarina.

Posologías

CANINOS:

Para la enfermedad intestinal inflamatoria:

- a) 20-30 mg/kg cada 8-12 horas oral (Hall, 2004).
- b) 10-15 mg/kg oral cada 8-12 horas durante 2 semanas, disminuyendo la dosis hasta alcanzar la más baja efectiva (Moore, 2004).
- c) 20-48,4 mg/kg (dosis máxima total: 1 g en pacientes refractarios) oral cada 8 horas. Puede considerarse una dosis inicial de 12,5 mg/kg cada 8 horas. Continuar con la dosis inicial durante un mínimo de 4 semanas antes de modificarla. Después de que los signos de la enfermedad se hayan resuelto, reducir la dosis en un 25% a intervalos de 2 semanas y, eventualmente, suspender la administración de la droga mientras se mantiene el manejo dietario. (Jergens y Willard, 2000).
- d) Para la colitis crónica: si la dieta hipoalergénica no controla los signos, dar sulfasalacina a 20-50 mg/kg (hasta un máximo de 1 g) 3 veces por día. Comenzar con una dosis de 20-30 mg/kg 3 veces por día. La dosis puede ser reducida a intervalos de 2-4 semanas, si las heces se mantienen normales usando el siguiente protocolo: al principio dar la misma dosis, pero 2 veces por día; luego, el 50% de la dosis inicial, 2 veces por día, y después el 50% de esta dosis 1 vez por día; finalmente, suspender la administración. Algunos perros pueden requerir terapia crónica (Leib, 2000).
- e) La dosis inicial usual es 20-40 mg/kg cada 8 horas durante 3 semanas, seguida por 20-40 mg/kg oral cada 12 horas, durante 3 semanas, y luego 10-20 mg/kg cada 12 horas, durante 3 semanas (Marks, 2007b).
- f) 10-25 mg/kg oral 3 veces por día, durante 4-6 semanas. Con la resolución de los signos clínicos, reducir la dosis en un 25% a intervalos de 2 semanas y, eventualmente, suspender la administración manteniendo el manejo dietario (Washabau, 2005).

Para el tratamiento adyuvante de la vasculitis:

- a) 20-40 mg/kg oral cada 8 horas (Hillier, 2006d; Griffin, 2006).
- b) 25 mg/kg oral 3 veces por día (Bloom, 2006b).

FELINOS:

Para la enfermedad inflamatoria del intestino grueso:

- a) 10-20 mg/kg oral 1 vez por día. Usar con cautela en gatos, debido a su sensibilidad a los salicilatos (Jergens y Willard, 2000).
- b) 10-20 mg/kg oral cada 24 horas (1 vez por día), disminuyendo la dosis hasta alcanzar la más baja efectiva (Moore, 2004; Marks, 2007b).
- c) 10-20 mg/kg oral cada 8-12 horas (durante un máximo de 10 días) (Dimski, 1995).
- d) 10-20 mg/kg oral cada 8-12 horas, hasta un máximo de 10 días (Krecic, 2002).

HURONES:

- a) 10-20 mg/kg oral 2-3 veces por día (Williams, 2000).
- b) 25 mg (dosis total) oral 2 veces por día (Weiss, 2002b).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos, en particular respecto a la queratoconjuntivitis seca; se debe realizar una prueba lagrimal de Schirmer antes del tratamiento (y en cada control), en especial en los perros de edad media a avanzada.
- En ocasiones, hay que evaluar hemograma y función hepática, en especial en el tratamiento prolongado.

Información al cliente

■ Los clientes deben controlar la presentación de signos clínicos de queratoconjuntivitis seca (córnea seca, blefaroespasmo, secreción mucopurulenta bilateral) y se los debe informar al veterinario de inmediato.

Química/Sinónimos

La sulfasalacina es, básicamente, una molécula de sulfapiridina ligada por una unión diazo a la sal diazonio del ácido salicílico. Se presenta como polvo fino, inodoro, de color amarillo fuerte a amarillo-amarronado. Menos de 0,1 mg es soluble en 1 ml de agua y alrededor de 0,34 mg es soluble en 1 ml de alcohol.

También puede ser conocida como: salazosulfapiridina, salicilazosulfapiridina, sulfasalazium, Azulfidine[®], Aculfin[®], Azulfin[®], Colo-Pleon[®], Pleon RA[®], Pyralin[®], SAS[®], Salazine[®], Salazopirina[®], Salazopirina[®], Salazopyrina[®], Salazopyrine[®], Salisulf Gastroprotetto[®], Salopyrine[®], Saridine[®], Sazo[®], Sulazine[®] y Ulco[®].

Almacenamiento/Estabilidad

La sulfasalacina en tabletas (simples o con cubierta entérica) deben ser almacenadas a temperaturas por debajo de 40 °C, y preferiblemente a temperatura ambiente (15-30 °C), en envases bien cerrados. La suspensión oral debe ser guardada a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar el congelamiento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sulfasalacina (tabletas): 500 mg; Azulfidine® (Pfizer); (Rx); genérico; (Rx).

Sulfasalacina (tabletas con liberación demoarada): 500 mg (con cubierta entérica); Azulfidine® EN-Tabs® (Pfizer); (Rx).

SULFATO FERROSO

Fer-In-Sol®, Feosol®

NUTRICIONAL/HEMATÍNICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Suplemento de hierro oral para el tratamiento de las anemias por deficiencia de hierro.
- ▶ Contraindicaciones: pacientes con hemosiderosis. hemocromatosis, anemias hemolíticas o hipersensibilidad conocida; algunos consideran que está contraindicado si existen úlceras gastroin-
- ▶ Efectos adversos: con dosis atóxicas puede haber un leve malestar gastrointestinal.
- Puede ser muy tóxico (pone en peligro la vida del paciente) si se usa una sobredosis.

Usos/Indicaciones

Si bien el hierro es un oligoelemento necesario en todos los animales que utilizan hemoglobina, la administración de dosis terapéuticas de sulfato ferroso (u otro tipo de hierro para uso oral) en medicina veterinaria se limita principalmente al tratamiento de las anemias por deficiencia de hierro en los perros (por lo general debido a una pérdida crónica de sangre), y como terapia adyuvante en los gatos cuando están recibiendo epoyetina. Los productos inyectables con hierro suelen emplearse para tratar las anemias por deficiencia de hierro en los animales recién nacidos.

Farmacología/Acciones

El hierro es necesario para la mioglobina y la hemoglobina en el transporte y la utilización del oxígeno. Aunque no estimula la eritropoyesis ni corrige las anormalidades de la hemoglobina no causadas por la deficiencia de hierro, la administración de este elemento corrige los signos físicos y la disminución de los niveles de hemoglobina secundarios a la deficiencia de hierro.

El hierro ionizado es un componente de las enzimas citocromo oxidasa, succínico deshidrogenasa y xantino oxidasa.

Farmacocinética

La absorción oral de las sales de hierro es compleja y está determinada por varios factores que incluyen dieta, almacenamiento de hierro presente, grado de eritropoyesis y dosis. Se piensa que el hierro es absorbido a través de todo el tracto gastrointestinal, pero la mayor parte se absorbe en el duodeno y la porción proximal del yeyuno. El alimento en el sistema digestivo puede reducir la cantidad de hierro absorbida.

Después de la absorción, el hierro ferroso se une inmediatamente a la transferrina, se transporta a la médula ósea y, eventualmente, se incorpora a la hemoglobina. El metabolismo del hierro ocurre en un sistema casi cerrado. Debido a que el hierro liberado por la destrucción de la hemoglobina es reutilizado por el cuerpo y sólo se pierde una pequeña cantidad a través del crecimiento del pelo y las uñas, la descamación cutánea normal y el desprendimiento celular normal en el tracto gastrointestinal, la ingesta de hierro en la dieta normal suele ser suficiente como para mantener la homeostasis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El sulfato ferroso (u otros productos con hierro para uso oral) están contraindicados en pacientes con hemosiderosis, hemocromatosis, anemias hemolíticas o hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto. Debido a sus propiedades irritantes sobre el tracto gastrointestinal, algunos clínicos contraindican la administración oral de productos con hierro en los pacientes con enfermedad ulcerativa gastrointestinal.

Efectos adversos

Los efectos adversos asociados con dosis atóxicas suelen estar limitados a un malestar gastrointestinal leve. La división de la dosis diaria puede disminuir este efecto, pero la reducción de la dosis también puede ser necesaria en algunos animales.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica a esta droga como categoría A para su uso durante el embarazo. (Estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los siguientes trimestres.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La ingestión de productos que contienen hierro puede producir una importante toxicidad. Si bien las dosis letales no son fácilmente accesibles para las especies domésticas, 400 mg de hierro elemental podrían ser fatales en un niño. Los signos clínicos iniciales de una intoxicación aguda con hierro suelen incluir irritación y molestias gastrointestinales (vómitos, posiblemente hemorrágicos; dolor abdominal y diarrea). Estos efectos comienzan a observarse dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión, pero también pueden demorarse durante varias horas. El colapso vascular periférico puede ser seguido con rapidez por signos clínicos de depresión, debilidad y/o pulso rápido, hipotensión, cianosis, ataxia y coma. Algunos pacientes no exhiben esta fase de toxicidad y pueden ser asintomáticos durante 12-48 horas después de la ingestión, momento en el que puede presentarse otra fase crítica. Ésta se caracteriza por edema pulmonar, colapso vasomotor, cianosis, insuficiencia hepática fulminante, coma y muerte. Los animales que sobreviven a esta fase pueden exhibir secuelas por largo plazo, incluyendo fibrosis cicatrizal y contracción gástrica, y disturbios digestivos persistentes.

Debido a que un inicio agudo de la gastroenteritis puede estar asociado con muchas causas, el diagnóstico de la intoxicación con hierro puede ser difícil, a menos que el animal haya sido observado mientras ingería el producto o haya evidencia física que sugiera la ingestión. El sulfato (y el gluconato) ferroso en tabletas es radiopaco y, a menudo, puede ser observado en las radiografías abdominales. La evaluación de los niveles séricos de hierro y la capacidad ligadora de hierro total puede también ser de ayuda para determinar el diagnóstico, pero se debe llevar a cabo con urgencia para que tenga algún beneficio clínico.

El tratamiento de la intoxicación con hierro debe ser manejado como una emergencia. En las personas que han ingerido 10 mg/kg o más de hierro elemental, el estómago debe ser vaciado, dentro de un lapso de 4 horas de la presentación, preferiblemente mediante lavado gástrico con una sonda de gran calibre, a los efectos de remover los fragmentos de las tabletas. Por lo general, se recomienda evitar el uso de eméticos en los pacientes que ya tuvieron episodios de vómitos hemorrágicos. En ellos, deben realizarse lavados con agua tibia o solución de bicarbonato de sodio al 1-5%.

En los perros, un autor (Mount, 1989) recomendó usar leche de magnesia oral para ayudar a ligar la droga, administrar apomorfina, si es apropiado, para desalojar las tabletas, e instilar barro para lavado gástrico de bicarbonato de sodio al 50%, dejando parte de éste dentro del estómago. La deferoxamina es útil para la quelación del hierro absorbido. Véase la monografía sobre este producto para más información.

Además del tratamiento de quelación, puede ser necesario tomar otras medidas de sostén tales como el tratamiento de la acidosis, antibioticoterapia profiláctica, oxígeno, tratamiento de shock, corrección de las anormalidades de la coagulación, y control de las convulsiones y/o la hipertermia. Una vez resuelta la fase aguda, se puede requerir la evaluación y el manejo de la dieta.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo sulfato ferroso, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS. Pueden unirse al hierro y disminuir la absorción oral; administrarlos con una diferencia de al menos 2 horas.
- CALCIO ORAL. Puede unirse al hierro y disminuir la absorción oral; administrarlo con una diferencia de al menos 2 horas.
- CLORANFENICOL. Debido a que el cloranfenicol puede demorar la respuesta a la administración de hierro, evitar el uso de dicho antibiótico en pacientes con anemia por deficiencia de hierro.
- FLUOROQUINOLONAS (por ej., enrofloxacina). El hierro puede reducir la absorción oral de las fluoroquinolonas; administrarlas con una diferencia de al menos 2 horas.
- ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H₂ (por ej., ranitidina, famotidina, etc.). El aumento del pH gástrico puede disminuir la absorción del hierro.
- PENICILAMINA. El hierro puede disminuir la eficacia de la penicilamina, probablemente debido a la disminución de su absorción; si se requiere el uso de ambas drogas, espaciar la administración de ambas tanto como sea posible.
- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (por ej., omeprazol). El aumento del pH gástrico puede disminuir la absorción del hierro.
- TETRACICLINAS. Las preparaciones con hierro para administración oral pueden unirse a las tetraciclinas administradas por esta vía, disminuyendo así la absorción de ambos compuestos.
- TIROXINA. El hierro puede reducir la absorción de la tiroxina administrada por vía oral; administrarlas con una diferencia de al menos 2 horas entre sí.
- VITAMINA C. Puede aumentar la absorción del hierro.

Consideraciones de laboratorio

- Grandes dosis de hierro dadas por vía oral pueden colorear las heces de negro y causar resultados falsos positivos en el análisis de sangre oculta en materia fecal con la prueba de guayacol.
- El hierro no suele afectar la prueba de la benzidina para la sangre oculta.

Posologías

Precaución: a menos que se especifique otra cosa, las dosis son para el sulfato ferroso (regular - no seco). Las dosis de los productos con hierro para uso oral pueden ser confusas; algunos autores establecen las dosis en términos de sales de hierro y otros en términos de hierro elemental. Las dosis expuestas a continuación son

para sulfato ferroso y no para hierro elemental, a menos que sea especificado.

CANINOS:

Para la anemia por deficiencia de hierro:

- a) 60-300 mg oral por día, durante 2 semanas o más (Adams, 1988a).
- b) Primero corregir la causa subyacente de la pérdida de sangre y luego dar el sulfato ferroso a 100-300 mg (dosis total) por día, oral. La absorción es favorecida si se lo administra una o varias horas antes de las comidas. Reducir la dosis si ocurren efectos adversos gastrointestinales (Harvey, French y Meyer, 1982).

Para los pacientes que reciben epoyetina (eritropoyetina):

a) 100-300 mg (dosis total) oral por día (Cowgill, 2002; Vaden, 2006b).

FELINOS:

Para la anemia por deficiencia de hierro:

- a) 50-100 mg oral, 1 vez por día (Kirk, 1986; Morgan, 1988).
- b) 30-200 mg oral por día, durante 2 semanas o más (Adams, 1988a).

Para los pacientes que están recibiendo epoyetina (eritropoyetina):

- a) 50-100 (dosis total) oral por día. Muchos gatos no toleran el hierro oral y es mejor tratarlos con hierro dextrán a 50 mg IM cada 3-4 semanas (Cowgill, 2002).
- b) 5-50 mg por gato oral 1 vez por día (DiBartola y Chew, 2006a).
- c) 50-100 mg por gato oral 1 vez por día (Vaden, 2006b).

BOVINOS:

Como hematínico:

a) 8-15 g oral por día, durante 2 semanas o más (Adams, 1988a).

EQUINOS:

Como hematínico:

a) 2-8 g oral por día, durante 2 semanas o más (Adams, 1988a).

PORCINOS:

Como hematínico:

a) 0,5-2 g oral por día, durante 2 semanas o más (Adams, 1988a).

OVINOS:

Como hematínico:

 a) 0,5-2 g oral por día, durante 2 semanas o más (Adams, 1988a).

Controles

- Eficacia; efectos adversos:
 - a) Hemograma.
 - b) Hierro sérico y capacidad ligadora de hierro total, si es necesario. Los valores normales de hierro sérico para perros y gatos son 80-180 μg/dl y 70-140 μg/dl, respectivamente. La capacidad ligadora de hierro total en perros y gatos es 280-340 μg/dl y 270-340 μg/dl, respectivamente (Morgan, 1988). La saturación sérica de transferrina puede ser estimada al dividir el hierro sérico por la capacidad ligadora de hierro total.

Información al cliente

■ Debido a la posibilidad de toxicidad grave cuando un niño o un

animal ingiere una sobredosis de hierro oral, este producto debe mantenerse fuera de su alcance.

Química/Sinónimos

El sulfato ferroso, un suplemento de hierro para uso oral, se presenta como cristales o gránulos inodoros, de color verde azulado pálido, con sabor salino y estíptico. En el aire seco, la droga tiende a cristalizarse. Cuando es expuesto a la humedad o al aire húmedo se oxida con rapidez a un compuesto férrico amarrillo amarronado que no debe ser usado con fines médicos. La exposición a la luz o a un medio alcalino favorecerá la conversión del estado ferroso a férrico.

El sulfato ferroso está disponible en el comercio en dos formas: una "regular" y una "desecada". El sulfato ferroso regular contiene 7 moléculas de agua y es libremente soluble en agua e insoluble en alcohol. El sulfato ferroso contiene, aproximadamente, 200 mg de elemento hierro por gramo. El sulfato ferroso desecado consiste principalmente en una forma monohidrato con algo de tetrahidrato. Es lentamente soluble en agua e insoluble en alcohol. El sulfato ferroso desecado contiene 300 mg de hierro elemental por gramo. Éste también puede ser conocido como sulfato ferroso exsecado.

El sulfato ferroso también se conoce como: eisen(II)-sulfato, ferreux (sulfato), ferrosi sulfas heptahydricus, ferrum sulfuricum oxydulatum, sulfato heptahidratado de hierro, sulfato de hierro; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que se den instrucciones diferentes, almacenar las preparaciones con sulfato ferroso en envases herméticos y resistentes al paso de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No se han podido encontrar productos para uso veterinario que contengan sólo sulfato ferroso, pero hay muchos polivitamínicos que contienen hierro.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sulfato ferroso (tabletas): 325 mg (65 mg de hierro); Feosol® (GlaxoSmithKline); FerroSul® (Major); genérico; (productos de venta libre).

Sulfato ferroso (elixir/líquido): 220 mg/5 ml (44 mg de hierro/5 ml) en frascos de 473 ml y 300 mg/5 ml (60 mg de hierro/5 ml) en 5 ml; Feosol® (SmithKlineBeecham); genérico; (producto de venta

Sulfato ferroso (en gotas): 75 mg/0,6ml (15 mg de hierro/0,6 ml) en 50 ml; Fer-in-sol® (Mead Johnson Nutritionals); Fer-Gen-Sol® (Goldline); genérico; (producto de venta libre).

Sulfato ferroso desecado (exsecado) (tabletas): 200 mg (65 mg de hierro) y 300 mg (60 mg de hierro); Feosol® (GlaxoSmithKline); Feratab® (Upsher-Smith); genérico (Rugby); (producto de venta libre).

Sulfato ferroso desecado (exsecado) (tabletas de liberación lenta): 160 mg (50 mg de hierro); Slow FE® (Ciba); Slow Release Iron® (Cardinal Health); (producto de venta libre).

SULFONATO SÓDICO DE **POLIESTIRENO** (SSP)

Kayexalate®, SSP

RESINA PARA INTERCAMBIO CATIÓNICO (HIPERPOTASEMIA)

Consideraciones al recetar

- Resina de intercambio catiónico usada para el tratamiento de la hiperpotasemia.
- ▶ Contraindicaciones: en pacientes que no pueden tolerar una gran carga de sodio.
- ▶ Es necesario tratar la causa de la hiperpotasemia.
- ▶ Efectos adversos: constipación, anorexia, vómitos o náuseas. Su sobredosis/sobreuso puede conducir a hipopotasemia, hipocalcemia e hipermagnesemia.
- ▶ Si se da por vía oral, a menudo se mezcla con sorbitol para acelerar la eliminación de la resina (y el potasio).
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

El SSP está indicado en el tratamiento adyuvante de la hiperpotasemia. La causa de esta última debe ser dilucidada y corregida, si es posible.

Farmacología/Acciones

El SSP es una resina que intercambia sodio por otros cationes. Después de ser dada por vía oral, los iones hidrógeno serán intercambiados por sodio (en un medio ácido). A medida que la resina se traslada a lo largo del tracto intestinal, los iones hidrógeno serán intercambiados con otros cationes de mayor concentración. El principal intercambio con potasio ocurre predominantemente en el intestino grueso. Cuando se administra como enema de retención, el SSP intercambia sodio por potasio en forma directa a nivel colorrectal. Si bien, en teoría, se puede intercambiar hasta 3,1 mEq de potasio por cada gramo de SSP, es poco probable que cada gramo de resina logre intercambiar más de 1 mEq.

Farmacocinética

El SSP no es absorbido a través del tracto gastrointestinal. Su inicio de acción puede ocurrir en horas a días; por lo tanto, una grave hiperpotasemia puede requerir otro tratamiento (por ej., diálisis) hasta que el SSP comience a actuar.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Debido a que grandes cantidades de sodio pueden ser liberadas y posteriormente absorbidas, los pacientes que reciben una dieta muy restringida en sodio (grave insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, oliguria) pueden beneficiarse con otros tipos de tratamiento. Su sobredosis/sobreuso puede conducir a hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.

Efectos adversos

Grandes dosis pueden causar constipación (en pocas ocasiones se ha documentado el desarrollo de impactaciones fecales), anorexia, vómitos o náuseas. También se han observado hipocalcemia, hipopotasemia y retención de sodio relacionadas con la dosis. Para acelerar la acción de la droga y evitar la constipación, el SSP suele ser mezclado con sorbitol al 70% (3-4 ml por cada gramo de resina) cuando se administra por vía oral.

Seguridad en reproducción y lactancia

Si bien no se han realizado estudios reproductivos, es poco probable que la droga tenga mucho potencial teratogénico. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios animales en han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Como el SSP no es absorbido, su uso debería ser seguro durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Una sobredosis puede provocar los efectos adversos mencionados (véase la sección correspondiente); tratarlos en forma sintomática.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo SSP, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANTIÁCIDOS, LAXANTES (conteniendo calcio o magnesio). El SSP puede unirse al magnesio o al calcio que se encuentra en los laxantes (leche de magnesia, sulfato de magnesio, etc.) o los antiácidos, lo cual impide la neutralización del ión bicarbonato y conduce a la alcalosis metabólica. El uso concurrente de estos productos no es recomendado.

Posologías

Si se lo administra por vía oral, para acelerar la acción de la droga y evitar la constipación, el SSP suele ser mezclado con sorbitol al 70% (3-4 ml por cada gramo de resina); agitar bien antes de usar.

CANINOS:

a) Para la hiperpotasemia: 2 g de resina/kg de peso (cada gramo debe ser suspendido en 3-4 ml de agua; o usar la suspensión ya preparada disponible en comercios) divididos en 3 tomas diarias. Si se administra por vía oral, hacerlo con un catártico. Si se administra por enema de retención, no usar un catártico, ya que debe estar en el colon durante al menos 30 minutos. Para preparar una enema de retención a partir del polvo: agregar 15 g a 100 ml de una solución de metilcelulosa al 1% o dextrosa al 10%. Si la hiperpotasemia es grave: se puede dar 3-4 veces la cantidad de resina mencionada (Willard, 1986).

b) Para la hiperpotasemia leve (<6 mEq/L): 2 g/kg oral divididos en 3-4 tomas diarias, con sorbitol al 20%; también se puede dar por enema sin sorbitol (Cowgill y Francey, 2005).

EQUINOS:

 a) Para la hiperpotasemia con peligro de vida en potrillos neonatos: 15 g de resina en 100 ml de dextrosa al 10% por enema. Controlar la concentración sérica de potasio y sodio (Madigan, 2002b).

Controles

- Electrólitos séricos (sodio, potasio -al menos 1 vez por día-, calcio, magnesio).
- Estado ácido/base, electrocardiograma.

Química/Sinónimos

El sulfonato sódico de poliestireno (SSP), una resina sulfonada para intercambio catiónico, se presenta como un polvo fino marrón dorado. Es inodoro e insípido. Cada gramo contiene 4,1 mEq de sodio y tiene una capacidad de intercambio in vitro de alrededor 3,1 mEq de potasio (en realidad, suele haber un intercambio máximo de 1 mEq).

El SSP también puede ser conocido como: natrii polystyrensulfonas, Elutit-Natrium[®], K-exit[®], Kayexalate[®], Kexelate[®], Kionex[®], Resinsodio[®], Resonium[®], Resonium A[®] o SPS[®].

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar el producto en envases bien cerrados, a temperatura ambiente; no exponer al calor. Las suspensiones hechas a partir del polvo deben ser recién preparadas y usadas dentro de las 24 horas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sulfonato sódico de poliestireno (en polvo): el sodio contenido es 100 mg (4,1 mq) por cada gramo; en envases con 450 g; *Kayexalate*® (Sanofi Winthrop); *Kionex*® (Paddock); (Rx).

Sulfonato sódico de poliestireno (en suspensión): 15 g/60 ml (1,5 g de sodio, 65 mEq) en 60 ml, 120 ml, 200 ml, 480 ml y 500 ml, y UD con 60 ml; SPS® (Carolina Medical Products Co); genérico; (Roxane); (Rx).

TAURINA

AMINOÁCIDO NUTRICIONAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Aminoácido utilizado principalmente en el tratamiento de las cardiomiopatías por deficiencia de taurina en perros y gatos.
- Puede también ser útil en muchas otras alteraciones (por ej., convulsiones), pero hay pocos datos que sustenten este uso hasta la fecha.
- ▶ Muy bajo potencial tóxico.
- De Consideraciones de laboratorio.

Usos/Indicaciones

La taurina ha probado ser beneficiosa en la prevención de la degeneración de la retina y en la prevención y tratamiento de la cardiomiopatía dilatada por deficiencia de taurina en felinos. Aunque las dietas comerciales modernas felinas tienen agregado de taurina, algunos felinos aún desarrollan cardiomiopatía dilatada por su deficiencia. Puede ser de beneficio también en la cardiomiopatía por deficiencia de taurina (y/o de carnitina) en el Cocker spaniel americano y de otras razas, como el Retriever dorado, Labrador, Terranova, Dálmata, Perro de aguas portugués y Bulldog inglés. Estudios preliminares muestran evidencia de que puede ser útil como tratamiento adyuvante para las enfermedades cardíacas, aun cuando la deficiencia de taurina no esté presente. Debido a su baja toxicidad, algunos sugieren que debe ser probada en muchas alteraciones en personas y animales; desafortunadamente, hay poca evidencia científica para estos otros usos.

Farmacología/Acciones

Si bien es clásicamente considerada un nutriente "no esencial", la taurina parece jugar varios papeles esenciales en muchas especies de mamíferos. La taurina es importante para la conjugación de ácidos biliares, en especial en felinos y en caninos. In vivo, la taurina es sintetizada a partir de la metionina. La enzima ácido cisteínasulfínico descarboxilasa (CSAD) y la vitamina B₆ están involucradas con esta síntesis. Las deficiencias de cualquiera de estos componentes disminuirá la síntesis de taurina. Los felinos son particularmente susceptibles a la deficiencia de taurina, ya que tienen una muy baja actividad de la CSAD y usan la taurina casi exclusivamente para la conjugación de ácidos biliares.

Además, la taurina es importante en la modulación del flujo de calcio, con lo cual reduce la agregación plaquetaria y estabiliza las membranas neuronales y afecta la función cardíaca. Los efectos de la taurina sobre la función cardíaca incluyen actividad inotrópica positiva sin afectar el potencial en reposo y las corrientes iónicas modulatorias a través de la membrana celular. La taurina es importante para el normal desarrollo del SNC y tiene efecto GABAmimético, que puede ser útil para el tratamiento de algunos desórdenes convulsivantes.

Farmacocinética

No se encontró información específica. El exceso de taurina es rápidamente excretado a través de los riñones, pero si existe una deficiencia, la excreción urinaria disminuye a través de la reabsorción.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Si bien la taurina es segura, no debe ser usada como sustituto de un diagnóstico adecuado.

Efectos adversos

La taurina parece ser muy bien tolerada. Después de la administración oral podrían ocurrir alteraciones gastrointestinales menores.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica al respecto, pero el potencial tóxico parece ser muy bajo.

Interacciones medicamentosas

Ninguna informada.

Consideraciones de laboratorio

■ Debido a que los niveles plasmáticos pueden reflejar los cambios agudos asociados con la dosificación, se prefiere la medición de los niveles en sangre entera para la determinación real de la taurina corporal. Debido a que los niveles intracelulares de taurina son mucho más altos que en el plasma, la hemólisis o la recolección de la capa flogística anularán los resultados.

Posologías

CANINOS:

- a) Para la cardiomiopatía relacionada con la deficiencia de taurina: en el Cocker spaniel americano dar 500 mg de taurina, oral, cada 12 horas (con 1 g de carnitina, oral, cada 12 horas) (Kittleson, 2000).
- b) Para el tratamiento complementario en las convulsiones: 400 mg/18 kg de peso, oral, 2 veces por día. "Puede" ayudar a disminuir la actividad convulsivante (Neer, 2000).

FELINOS:

- a) Para la cardiomiopatía relacionada con la deficiencia de taurina: 250 mg (felino), oral, cada 12-24 horas. Debido a que la taurina es segura y de bajo costo, se recomienda su uso en todos los casos de insuficiencia miocárdica (Fox, 2000).
- b) Tratamiento complementario para las convulsiones: 500 mg (felino), oral, 2 veces al día. "Puede" ayudar a disminuir la actividad convulsivante (Neer, 2000).

Controles

- Eficacia clínica.
- Niveles de taurina (si es posible y está al alcance; se prefiere la medición de sangre entera a la de plasma/suero).

Química/Sinónimos

La taurina, un aminoácido también conocido como ácido 2-aminosulfónico, tiene un peso molecular de 125. La solubilidad en 100 ml de agua a 20 °C es de 8,8 g.

Almacenamiento/Estabilidad

A no ser que se den instrucciones diferentes, las tabletas o las cápsulas con taurina deben ser almacenadas a temperatura ambiente. Protegerlas de la luz y la humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Los siguientes productos están aprobados para ser usados en animales:

Taurina (tabletas): 250 mg. Formula V^{\otimes} Taurine Tablets (PetAg). Aprobado para su uso en felinos.

Taurina (líquido): 375 mg/4 ml (1 aplicación); Dyna-Taurine® (Harlmen); Aprobado para su uso en caninos y felinos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hay varias formulaciones para uso oral disponibles con taurina. Técnicamente se consideran compuestos nutricionales, por lo que son productos de venta libre y hasta pueden obtenerse en "dietéticas". La mayoría de las formulaciones disponibles presentan una concentración que varía entre 125 mg y 500 mg.

Teofilina - véase Aminofilina

TEPOXALIN

Zubrin®

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE

Consideraciones al recetar

- AINE dual inhibidor de la COX y la LOX, indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis en los perros.
- ▶ El perfil de efectos adversos está siendo aún determinado pero puede causar más vómitos y diarrea que algunos otros AINE aprobados.
- Las tabletas de rápida desintegración oral pueden ser útiles en perros en los que es difícil administrar píldoras.

Usos/Indicaciones

El tepoxalin está indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis en los caninos. Debido a los efectos inhibitorios sobre los leucotrienos, hay interés en ver si es de beneficio en el tratamiento adyuvante de los cuadros alérgicos en los caninos.

Farmacología/Acciones

El tepoxalin es un inhibidor dual tanto de la ciclooxigenasa (COX) como de la 5-lipoxigenasa (LOX). Inhibe las enzimas COX-1 y COX-2, pero no está claro si hay preferencia por la COX-2 en el canino (no es preferencial para la COX-2 en las células uterinas de la oveja) o si su inhibición de la LOX reduce los efectos adversos asociados con la inhibición de la COX-1. Al inhibir la COX-2, el tepoxalin reduce la producción de las prostaglandinas asociadas con el dolor, la hiperpirexia y la inflamación. Su inhibición de la LOX podría reducir la producción de leucotrienos, incluido el leucotrieno B₄. Dado que este último puede contribuir con la inflamación del tracto gastrointestinal al aumentar la producción de citocinas, la longevidad de los neutrófilos y la liberación de protei-

nasas, la inhibición podría reducir los efectos gastrointestinales vistos rutinariamente en los caninos con el uso de los inhibidores de la COX-1. Los leucotrienos pueden también contribuir con las respuestas inflamatorias vistas en condiciones osteoartríticas, y su inhibición podría reducir los signos clínicos resultantes.

Farmacocinética

Después de la administración oral en caninos, el tepoxalin se absorbe con facilidad, y los niveles máximos ocurren 2-3 horas posdosis. La presencia de alimento en el intestino aumenta la biodisponibilidad. El tepoxalin es rápidamente metabolizado a varios metabolitos, incluyendo uno que es activo (ácido tepoxalin pirazol). El tepoxalin y el ácido tepoxalin pirazol tienen una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (98-99%). Las vidas medias de eliminación para el tepoxalin y para el ácido tepoxalin pirazol es de unas 2 horas y 13 horas, respectivamente. Los metabolitos se eliminan en las heces; sólo el 1% de la droga se elimina por la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El tepoxalin está contraindicado en caninos que tienen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la droga. Se debe usar con cuidado en los pacientes con deterioro de la función hepática, cardiovascular o renal, o en aquellos con riesgo de desarrollo de nefrotoxicidad asociada con AINE (por ej., animales deshidratados o con terapia diurética concomitante). Es probable que los pacientes con úlceras gastrointestinales activas no deban recibir esta droga. Los caninos que pesan menos de 3 kg no pueden ser dosificados de manera apropiada con las formulaciones disponibles. La seguridad en los caninos con menos de 6 meses de edad no ha sido establecida.

Efectos adversos

Los efectos adversos más probables en los caninos incluyen: diarrea, vómitos, anorexia/inapetencia, enteritis y letargo. En un estudio en el que los caninos recibieron dosis autorizadas durante 4 semanas, el 22% desarrolló diarrea mientras que el 20% tuvo vómitos. No se sabe si administrar la droga con alimento disminuiría la incidencia de vómitos. Otros efectos adversos (con incidencia inferior al 1%) incluyen: incoordinación, incontinencia, aumento del apetito, ingesta de pasto, flatulencia, pérdida de pelo y tremores musculares.

Los fabricantes advierten que hay que suspender la administración de la droga si se observan signos como inapetencia, vómitos, anormalidades fecales, anemia, ictericia o letargo. No se han completado estudios de seguridad en caninos menores de 6 meses.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de esta droga no ha sido determinada en caninos preñados, reproductores o en lactancia; usar con cuidado y bajo el consentimiento del cliente.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información sobre la sobredosificación aguda del tepoxalin. Los caninos que recibieron 300 mg/kg/día durante 6 meses mostraron disminución de la proteína total, albúmina y calcio. En la necropsia, todos los caninos mostraron lesiones gástricas. Una sobredosis aguda puede causar malestar y ulceración gastrointestinal significativos con sangrado. Se sugiere realizar el tratamiento de sotén y controlar el hemograma, la hidratación, la función renal, y estar atentos por la presentación de evidencia de hemorragia gastrointestinal. Contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener más información.

Interacciones medicamentosas

Un estudio realizado en caninos normales no mostró cambios significativos en la función renal cuando se usó **enalapril** junto con tepoxalin.

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben tepoxalin, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ASPIRINA. Puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, sangrado, vómitos, diarrea).
- CORTICOSTEROIDES. Ya que la terapia concomitante de corticosteroides puede aumentar la presentación de ulceración gástrica, evitar el uso de estas drogas junto con tepoxalin.
- DIGOXINA. Los AINE pueden aumentar los niveles séricos.
- FLUCONAZOL. La administración ha aumentado los niveles plasmáticos del celecoxib en las personas; se desconoce si el fluconazol tiene el mismo efecto sobre el tepoxalin en los caninos.
- FUROSEMIDA. Los AINE pueden reducir los efectos saliuréticos y diuréticos.
- METOTREXATO. Se ha producido una importante toxicidad cuando los AINE se emplearon en forma concomitante con el metotrexato; usar esta combinación con extrema precaución.
- DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., furosemida, aminoglucósidos, anfotericina B, etc.). Puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.
- OTROS AINE. Puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ej., ulceración, sangrado, vómitos, diarrea).
- WARFARINA. El fabricante indica cautela, debiendo mantener un estrecho control de los pacientes que también reciben drogas con alta afinidad por las proteínas plasmáticas (por ej., warfarina), ya que el tepoxalin y su metabolito activo presentan una afinidad del 98-99% en los caninos.

Consideraciones de laboratorio

No se han encontrado interacciones ni consideraciones de laboratorio.

Posologías

CANINOS:

Para el dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis:

a) El primer día de tratamiento, administrar 20 mg/kg, oral, (o 10 mg/kg, oral); luego, 10 mg/kg, oral, 1 vez por día. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y la tolerancia del paciente a la medicación (Prospecto del producto; Zubrin® - Schering Plough).

Controles

- Eficacia clínica.
- Datos basales y controles periódicos con hemograma completo, panel de bioquímica sérica (incluyendo bilirrubina y creatinina sérica).
- Signos asociados con los efectos adversos (efectos gastrointestinales, apetito, vómitos, diarrea, etc.).

Información al cliente

- Cuando se administra, la persona debe colocar la tableta en la boca del canino y mantenerla cerrada durante, aproximadamente, 4 segundos para asegurarse que ocurra la desintegración.
- La absorción puede estar favorecida (¿y reducida la posibilidad de presentación de vómitos?), si se administra con alimentos.
- Los propietarios deben recibir instrucciones para suspender la ad-

- ministración de la droga y contactar con su veterinario, si la diarrea es grave o persiste, o si se observan signos tales como inapetencia, vómitos, anormalidades fecales, anemia, ictericia o letargo.
- Los caninos deben tener libre acceso al agua; se debe evitar la deshidratación.
- El fabricante provee un folleto de información para el cliente y hace mención a que "Siempre se debe entregar un folleto de información al propietario…"

Química/Sinónimos

El tepoxalin, un antiinflamatorio no esteroide (AINE), se presenta como un material cristalino, blanco e insípido, insoluble en agua, y soluble en alcohol y en la mayoría de los solventes orgánicos. Las tabletas comercializadas contienen una forma micronizada de la droga en una matriz de alta porosidad, que se desintegra con rapidez en la boca. Las partículas de la droga son liberadas en la saliva y deglutidas por el canino para su absorción intestinal.

El tepoxalin puede también ser conocido como: ORF-20485, RWJ-20485 y *Zubrin*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas deben mantenerse dentro del blíster de papel de aluminio hasta ser usadas y conservarse a temperaturas entre 2-30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Tepoxalin oral (tabletas de desintegración rápida): 30 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en blísteres de papel de aluminio de 10 tabletas en cajas con 10 blísteres; *Zubrin*® (Schering Plough); (Rx). Aprobado para su uso en caninos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

TERBINAFINA, CLORHIDRATO DE (USO SISTÉMICO)

Lamisil®

ANTIFÚNGICO

Consideraciones al recetar

- Antifúngico para uso oral y tópico; empleado, principalmente, para las infecciones dermatofíticas, pero puede ser útil para otros hongos (por ej., Aspergillus), en especial en las aves.
- ▶ Hay, comparativamente (con otros antifúngicos azoies), pocas interacciones medicamentosas.
- Parece ser muy bien tolerada, pero la experiencia es limitada; el vómito es el efecto adverso más probable.
- De Cuidado ante la enfermedad renal o hepática.
- ▶ El tratamiento es relativamente costoso, pero en la actualidad se consiguen genéricos.

Usos/Indicaciones

La terbinafina puede ser útil para el tratamiento de las infecciones dermatofíticas y otras infecciones fúngicas en caninos y felinos.

También puede ser útil para el tratamiento de las aves con micosis sistémicas (por ej., aspergilosis).

Farmacología/Acciones

La terbinafina es un inhibidor de la síntesis de ergosterol, un componente de las membranas celulares fúngicas. Al bloquear la enzima escualeno monooxigenasa (escualeno 2,3-epoxidasa), la terbinafina inhibe la conversión del escualeno en esteroles (en especial a ergosterol), lo que causa su acumulación. Se piensa que estos efectos contribuyen con su acción antifúngica. El mecanismo de la terbinafina para la inhibición del ergosterol es diferente al de los antifúngicos azoles.

A diferencia de los agentes azoles, las acciones de la terbinafina no están mediadas por el sistema enzimático del citocromo P-450 y, por lo tanto, no presenta interacciones medicamentosas, ni altera la testosterona ni el cortisol.

Tiene actividad clínica (antifúngica) principalmente contra organismos dermatofíticos (*Microsporum* spp, *Trichophyton* spp, etc.). Puede ser sólo fungistática contra las levaduras (*Candida* spp). Tiene también actividad contra *Aspergillus*, *Blastomyces* e *Histoplasma* pero, por lo general, no es usada en la práctica clínica para el manejo de las infecciones causadas por estos organismos.

Farmacocinética

Es poca la información que existe acerca de la farmacocinética en veterinaria. En felinos dosificados con 34-46 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 14 días, la terbinafina persistió en el pelo en un nivel superior a la concentración inhibitoria mínima durante varias semanas (Foust, Marsella y col., 2007).

En las personas, la terbinafina dada por vía oral tiene una absorción superior al 70%; después del metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad es de alrededor del 40%. La presencia de alimento puede aumentar algo la absorción. La terbinafina se distribuye en la piel y en el sebo. Algo más del 99% de la droga presente en el plasma está unido a las proteínas plasmáticas. La droga circulante se metaboliza en el hígado, y la vida media de eliminación efectiva es de unas 36 horas. Puede persistir en el tejido adiposo y la piel durante largos períodos de tiempo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La terbinafina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. El fabricante no recomienda su uso en pacientes con enfermedad hepática activa o crónica ni ante un significativo deterioro de la función renal. Si la terbinafina va a ser usada en pacientes veterinarios con disfunción renal o hepática marcada, hacerlo con mucho cuidado; se debe considerar ajustes en la dosificación.

Efectos adversos

Debido al uso limitado en los pacientes veterinarios, el perfil de efectos adversos no está bien definido pero, hasta el momento, la droga parece ser bien tolerada. Los efectos gastrointestinales (vómito, inapetencia, diarrea) son posibles.

Muy rara vez, en las personas se pueden asociar insuficiencia hepática, neutropenia o importantes reacciones cutáneas (por ej., necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson) con el uso de la terbinafina.

Seguridad en reproducción y lactancia

Estudios realizados en conejas y ratas preñadas usando altas dosis no demostraron fetotoxicidad ni teratogenicidad francas, pero no se ha determinado en forma definitiva la seguridad durante la gestación. Usar con cuidado (el fabricante recomienda NO usarla en mujeres embarazadas). En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

La droga ingresa en la leche materna a niveles 7 veces superiores a los encontrados en el plasma; el fabricante recomienda que las madres que reciben esta droga no deben amamantar. Usar con cuidado en los pacientes veterinarios en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información al respecto; las personas que han tomado hasta 5 g no presentaron efectos importantes.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben terbinafina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CICLOSPORINA. La terbinafina puede aumentar la eliminación de la ciclosporina.
- RIFAMPINA. Puede aumentar la depuración de la terbinafina Como comparte la misma vía metabólica (CYP2D6), la terbinafina podría afectar el metabolismo de:
- **BETA-BLOQUEANTES.**
- INHIBIDORES DE LA MAO (amitraz, selegilina).
- INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA SERO-TONINA (fluoxetina, etc.).
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna aparente.

Posologías

■ CANINOSY FELINOS:

Para las infecciones dermatofíticas:

- a) 30-40 mg/kg, oral, 1 vez por día (Moriello, 2004).
- b) 30 mg/kg, oral, 1 vez por día. El tratamiento debe continuar hasta 2 cultivos negativos por cepillados/raspaje sucesivos (a intervalo de 2 semanas). El primer cultivo se puede tomar 3-4 semanas después de comenzada la terapia (Foil, 2003b).
- c) En los casos en los que otras drogas no son toleradas: 25 mg/kg, oral, cada 24 horas (Rosenkrantz, 2006a).

Para el tratamiento adyuvante (con terapia tópica) de las infecciones nasales con *Aspergilosis*, cuando la lámina cribiforme ha sido penetrada:

 a) 5-10 mg/kg, oral, cada 12 horas durante 3-6 meses (Kuehn, 2007).

Para la pitiosis, en los casos en los que el estado avanzado de la enfermedad impide una completa escisión quirúrgica:

a) 10 mg/kg, oral, cada 24 horas con itraconazol (10 mg/kg, oral, 2 veces por día) (Marks, 2007a).

Para la lagendiosis, en los casos en los no se puede hacer una escisión quirúrgica completa:

 a) 5-10 mg/kg, oral, cada 24 horas con itraconazol (10 mg/kg, oral, cada 24 horas) con repetida escisión quirúrgica agresiva; este manejo fue efectivo en un canino con lesiones cutáneas multifocales, pero sin lesiones sistémicas (Grooters, 2007).

M AVES:

Para las infecciones micóticas aviares:

- a) 10-15 mg/kg, oral, cada 12-24 horas (Dalhausen, Lindstrom y col., 2000).
- b) 10-15 mg/kg, oral, cada 12-24 horas (hacer una suspensión con 1 tableta de 250 mg y 25 ml de agua); nebulización: 1 mg/ml (500 mg de terbinafina más 1 ml de *Mucomyst®* más 500 ml de agua destilada). La terbinafina puede ser usada en combinación con itraconazol (Flammer, 2003a).

Controles

- Eficacia clínica.
- Datos basales de enzimas hepáticas, y luego según sea necesario (en especial, con el tratamiento por tiempo prolongado).

Información al cliente

- Los costos del tratamiento pueden ser considerables.
- Dar con alimento, en particular cuando los vómitos son un problema.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de terbinafina, un antifúngico sintético del tipo alilamina, se presenta como un polvo cristalino fino blanco a blanquecino. Es poco soluble en agua y soluble en etanol.

Puede también ser conocido como: Alamil®, Daskil®, Daskyl®, DesenexMax®, Finex®, Lamisil®, Maditez®, Micosil® o Terekol®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de terbinafina deben ser almacenadas a temperatura ambiente en envases herméticos; protegerlas de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Terbinafina, clorhidrato de (tabletas): 250 mg, $Lamisil^{\otimes}$ (Novartis); genérico; (Rx).

También se cuenta con una crema y un aerosol (al 1%) para uso tópico (Rx).

TERBUTALINA, SULFATO DE

Brethine®

AGONISTA BETA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Agonista beta usado como broncodilatador y, algunas veces, para el tratamiento de las bradiarritmias.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a la terbutalina.
- ▶ Cuidado: diabetes, hipertiroidismo, hipertensión, desórdenes convulsivantes o enfermedades cardíacas (en especial, con arritmias concurrentes).
- ▶ Efectos adversos: aumento de la frecuencia cardíaca, tremores, excitación del SNC (nerviosismo) y mareo; después de la inyección parenteral en caballos, es posible observar sudoración y excitación del SNC.

Usos/Indicaciones

La terbutalina es usada como broncodilatador en el tratamiento adyuvante de las enfermedades cardiopulmonares (que incluyen traqueobronquitis, colapso de tráquea, edema pulmonar y bronquitis alérgica) en los pequeños animales. Puede tener cierto beneficio en el tratamiento de las bradiarritmias en caninos y felinos.

La terbutalina ha sido empleada, en ocasiones, en equinos por sus efectos broncodilatadores, pero los efectos adversos, la corta duración de la actividad posterior a la administración IV y la mala absorción por vía oral han limitado su uso. Es útil como agente diagnóstico de la anhidrosis en equinos después de la inyección intradérmica.

La administración oral y la intravenosa han sido utilizadas con éxito en las personas para la inhibición de los signos clínicos del trabajo de parto prematuro.

Farmacología/Acciones

La terbutalina estimula los receptores beta-adrenérgicos encontrados, principalmente, en los músculos lisos de los bronquios, los vasos y el útero (receptores beta₂) y produce la relajación del músculo liso bronquial y vascular con la resultante disminución de la resistencia de las vías aéreas. A las dosis usuales, tiene poco efecto sobre los receptores cardíacos (beta₁) y, por lo general, no causa efectos cardioestimulantes directos. En ocasiones, se desarrolla taquicardia, lo que puede ser el resultado tanto de la estimulación beta directa como de una respuesta refleja secundaria a la vasodilatación periférica. La terbutalina, virtualmente, no tiene actividad alfa-adrenérgica.

Farmacocinética

La farmacocinética de este agente no ha sido completamente estudiada en los animales domésticos. En las personas, sólo se absorbe el 33-50% de una dosis dada por vía oral; los efectos bronquiales máximos ocurren dentro de las 2-3 horas y la actividad persiste durante un lapso de hasta 8 horas. La terbutalina es bien absorbida por vía SC, con un inicio de acción a los 15 minutos, efectos máximos en 30-60 minutos y duración de la actividad de hasta 4 horas.

En los equinos, la terbutalina es muy mal absorbida después de la administración oral, con una biodisponibilidad inferior al 1%. Cuando se administra por vía IV, el tiempo medio de permanencia es de unos 30 minutos, y es probable que deba administrarse por infusión IV a velocidad constante para tener efectos terapéuticos.

La terbutalina se distribuye en la leche, a niveles equivalentes al 1% de la dosis dada por vía oral a la madre. Es, principalmente, excretada sin cambios en la orina (60%), pero también se metaboliza en el hígado a un conjugado sulfato inactivo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La terbutalina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Un formulario veterinario de uso académico (Schultz, 1986) hace mención a que la terbutalina está contraindicada en caninos y felinos con enfermedad cardíaca, en especial ante insuficiencia cardíaca congestiva o con cardiomiopatía. Debe ser usada con cautela en los pacientes con diabetes, hipertiroidismo, hipertensión, desórdenes convulsivantes o enfermedad cardíaca (en especial, con arritmias concurrentes).

Efectos adversos

La mayoría de los efectos adversos están relacionados con la dosis, y son aquellos que se aguardarían con los agentes simpaticomiméticos, que incluyen aumento de la frecuencia cardíaca, tremores, excitación del SNC (nerviosismo) y mareo. Estos efectos son, en la mayoría de los casos, transitorios y leves, y no suelen requerir la suspensión de la terapia. Después de la inyección parenteral en los equinos, se ha documentado la presentación de sudoración y excitación del SNC.

Se ha observado hipopotasemia transitoria en las personas que recibían agentes beta-adrenérgicos. Si el animal es susceptible al desarrollo de hipopotasemia, se sugieren mantener control adicional sobre la concentración sérica de potasio al inicio del tratamiento.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

La terbutalina se excreta en la leche. En las personas, no se recomienda la lactancia ante el uso sistémico de este medicamento.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de sobredosis significativa después de la administración sistémica pueden incluir arritmias (bradicardia, taquicardia, bloqueo cardíaco, extrasístoles), hipertensión, fiebre, vómitos, midriasis y estimulación del SNC. Si hubo una ingestión oral reciente, se debe manejar el caso como con otras sobredosis (vaciamiento del intestino, administración de carbón activado y de catárticos), siempre que el animal no tenga efectos cardíacos o neurológicos centrales significativos. Si las arritmias cardíacas requieren tratamiento, se puede usar un beta-bloqueante (por ej., propranolol), pero puede precipitar una broncoconstricción.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben terbutalina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANESTÉSICOS INHALATORIOS (por ej., halotano, isoflurano, metoxiflurano). El uso junto con anestésicos inhalatorios puede predisponer a las arritmias ventriculares, en particular ante enfermedades cardíacas preexistentes; usar con cuidado.

- BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS (por ej., propranolot).

 Pueden antagonizar las acciones de la terbutalina.
- DIGOXINA. Usada con glucósidos digitálicos puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.
- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA. Pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la terbutalina.
- OTROS SIMPATICOMIMÉTICOS. El uso de la terbutalina con otras aminas simpaticomiméticas puede aumentar el riesgo de desarrollo de efectos cardiovasculares adversos.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. Pueden potenciar los efectos vasculares de la terbutalina.

Posologías

CANINOS:

- a) En una prueba para el tratamiento del colapso traqueal intratorácico, la tos o la disnea espiratoria, y la notoria intolerancia al ejercicio: 1,25-5 mg totales, oral, 2 a 3 veces por día (Johnson, 2004c).
- b) Como broncodilatador en una bronquitis crónica: Caninos pequeños: 0,625-1,25 mg totales, oral, cada 12 horas. Caninos de talla media: 1,25-2,5 mg totales, oral, cada 12 horas. Caninos de talla grande: 2,5-5 mg totales, oral, cada 12 horas (Johnson, 2000).
- c) Para las bradiarritmias: 0,2 mg/kg, oral, cada 8-12 horas; por lo general, la mejoría es parcial y temporaria (Rishniw y Thomas, 2000).
- d) Para el tratamiento del trabajo de parto prematuro: 0,03 mg/kg, oral, cada 8 horas o por infusión IV a velocidad continua hasta efecto (Davidson, 2004c).
- e) Para el colapso traqueal:

Para caninos pequeños: 0,625-1,25 mg totales, oral, cada 12 horas.

Para caninos de talla media: 1,25-2,5 mg totales, oral, cada 12 horas.

Para caninos de talla grande: 2,5-5 mg totales, oral, cada 12 horas.

0,01 mg/kg, IV, IM o SC (Ettinger y Kantrowitz, 2005).

FELINOS:

- a) Para las exacerbaciones agudas del asma felino tratado en la casa: 0,01 mg/kg, SC o IM; la respuesta beneficiosa (disminución de la frecuencia respiratoria o del esfuerzo ventilatorio en un 50%) se produce en 15-30 minutos. Una frecuencia cardíaca que se aproxima a los 240 latidos/minuto indica que la droga ha sido absorbida (Padrid, 2000).
- b) Para el asma felino: 0,312-0,625 mg totales, oral, 2 a 3 veces por día; puede ajustarse la dosis hasta 1,25 mg en felinos más grandes, si es necesario (Noone, 1999).
- Para las bradiaritmias: 0,625 mg, oral, cada 8-12 horas; la mejoría suele ser parcial y temporaria (Rishniw y Thomas, 2000).
- d) Para la broncoconstricción aguda (crisis inicial): 0,01 mg/kg, IV, SC o IM (Cohn, 2007).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)
- a) 0,0033 mg/kg, IV (Robinson, 1987).

Controles

- Mejoría de los síntomas clínicos; auscultación.
- Frecuencia y ritmo cardíacos (si está indicado).
- Potasio sérico al inicio del tratamiento, si el animal es susceptible a la hipopotasemia.

Información al cliente

■ Contactar al veterinario, si la condición del animal se deteriora o hay enfermedad aguda.

Química/Sinónimos

El sulfato de terbutalina, una amina simpaticomimética sintética, se presenta como un polvo cristalino blanco a gris-blanco, con un ligero sabor amargo; puede tener un olor similar al del ácido acético. Un gramo es soluble en 1,5 ml de agua a 250 ml de alcohol. El producto inyectable comercializado tiene un pH ajustado a 3-5 con ácido clorhídrico.

También puede ser conocido como KWD-2019, sulfato de terbutalina, terbutalini sulfas; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de terbutalina deben ser almacenadas en envases herméticos mantenidos a temperatura ambiente (15-30 °C); tienen una fecha de vencimiento de 3 años a partir de su fecha de elaboración. La terbutalina inyectable debe ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegida de la luz. Este producto tiene una fecha de vencimiento de 2 años a partir de la fecha de elaboración.

La formulación invectable es estable en un rango de pH de 1-7. Las soluciones coloreadas no deben ser usadas. Es físicamente compatible con dextrosa al 5% en agua y con aminofilina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA VETERINARIA:

Terbutalina, sulfato de (tabletas): 2,5 mg y 5 mg; Brethine® (aaiPharma); genérico; (Global); (Rx).

Terbutalina (inyectable): 1 mg/ml en frascos de 1 ml y ampollas de 2 ml con 1 ml; Brethine® (aaiPharma); genérico; (Rx).

TESTOSTERONA. CIPIONATO DE **TESTOSTERONA.** ENANTATO DE **TESTOSTERONA,** PROPIONATO DE

HORMONA ANDROGÉNICA

Consideraciones al recetar

- Principal andrógeno endógeno usado, principalmente, para el tratamiento de la incontinencia urinaria que responde a la testosterona en los caninos y felinos machos castrados; en la medicina bovina, se emplea para producir animales detectores de
- De Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a la droga; carcinoma prostático. Cuidado: disfunción renal, cardíaca o hepática.
- ▶ Efectos adversos: poco comunes, pero son posibles los adenomas perianales, hernias perianales, desórdenes prostáticos y cambios de conducta.
- ▶ Los productos de testosterona son sustancias controladas (C-III).

Usos/Indicaciones

El uso de ésteres inyectables de testosterona en medicina veterinaria está limitado, principalmente, a caninos (y quizás felinos) para el tratamiento de la incontinencia urinaria que responde a la testosterona en los machos castrados. La testosterona ha sido usada para tratar una rara forma de dermatitis (exhibida con alopecia bilateral) en caninos machos castrados. Estas drogas son también empleadas en medicina bovina para producir un animal detector de estro (retajo) en vacas entresacadas, vaquillonas y novillos.

La efectividad de la testosterona para aumentar la libido, tratar el hipogonadismo, la aspermia y la infertilidad en los animales domésticos ha sido decepcionante.

Farmacología/Acciones

La testosterona, el principal esteroide androgénico endógeno, es responsable de muchas características sexuales secundarias del macho, como así también de la maduración y el crecimiento de los órganos reproductores masculinos, y el aumento de la libido.

La testosterona tiene actividad anabólica, con el resultante aumento del anabolismo y disminución del catabolismo proteico. Causa la retención de nitrógeno, sodio, potasio y fósforo, y disminución de la excreción urinaria de calcio. El balance del nitrógeno mejora sólo cuando hay una adecuada ingesta de calorías y proteínas.

Por medio de la activación del factor estimulante eritropoyético, la testosterona puede fomentar la producción de glóbulos rojos. Grandes dosis de testosterona exógena pueden inhibir la espermatogénesis a través de un mecanismo de retroalimentación negativo que bloquea la hormona luteinizante (LH).

La testosterona puede ayudar a mantener el tono normal del músculo uretral y la integridad de la mucosa uretral en el canino macho; también puede ser necesaria para prevenir algunos tipos de dermatosis.

Farmacocinética

La testosterona administrada por vía oral es rápidamente metabolizada por la mucosa gastrointestinal y el hígado (efecto de primer paso); muy poco es lo que alcanza la circulación sistémica. Los compuestos esterificados (enantato y cipionato de testosterona) son menos polares que la testosterona y se absorben más lentamente desde el tejido lipoide posterior a la inyección IM. La duración de la acción de estos compuestos puede persistir 2-4 semanas después de ser administrados por vía IM. El propionato de testosterona tiene una duración de acción mucho más corta que el enantato o cipionato éster. Debido a que la absorción depende de varios factores (volumen inyectado, perfusión, etc.), la duración de la acción puede ser variable.

La testosterona tiene una alta afinidad por la globulina específica testosterona-estradiol (98% en las personas.) La cantidad de esta globulina determina la concentración de la droga que se encuentra en forma libre o ligada. La concentración de la forma es la que determina la vida media plasmática de la hormona.

La testosterona se metaboliza en el hígado y, con sus metabolitos, es excretada en la orina (aproximadamente, 90%) y heces (aproximadamente, 6%). La vida media plasmática de la testosterona es de 10-100 minutos en las personas. La vida media plasmática del cipionato de testosterona es de 8 días.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El tratamiento con testosterona está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o carcinoma de próstata. Debe ser usado con cuidado en pacientes con disfunción renal, cardíaca o hepática.

Efectos adversos

Los efectos adversos son poco frecuentes con los productos inyectables de testosterona en caninos machos para tratar la incontinencia que responde al tratamiento hormonal. Sin embargo, son posibles los adenomas perianales, hernias perianales, desórdenes prostáticos y cambios de conducta (agresión). Los cambios de conducta han sido descritos en los felinos. La policitemia se ha informado en las personas que reciben altas dosis de testosterona. Las altas dosis o el uso prolongado pueden producir oligospermia o infertilidad en los machos enteros.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga en la clase X para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo para empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la testosterona es clasificada dentro del grupo D. (Contraindicada. Estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

No se sabe si los andrógenos se excretan en la leche; considerar el uso de un sustituto lácteo en los pacientes en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica al respecto; véase Efectos adversos para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben testosterona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CORTICOSTEROIDES. Los andrógenos pueden aumentar el edema asociado con el tratamiento con ACTH o esteroides adrenales
- INSULINA O HIPOGLUCEMIANTES ORALES. La testosterona puede disminuir la glucemia.
- PROPRANOLOL. El cipionato de testosterona puede aumentar la depuración del propranolol.
- WARFARINA. La testosterona puede aumentar los efectos anticoagulantes.

Consideraciones de laboratorio

- Las concentraciones del yodo unido a proteínas pueden estar disminuidas en los pacientes que reciben tratamiento con testosterona, pero es probable que esto no tenga importancia clínica. Los andrógenos pueden disminuir las cantidades de globulina fijadora de tiroxina y las concentraciones de T₄ total, y aumentar la captación de T₃ y T₄ por resina. Las hormonas tiroideas libres no se ven alteradas, y clínicamente no hay evidencia de disfunción.
- La excreción de creatinina y creatina puede estar disminuida por la testosterona.
- La testosterona puede aumentar la excreción urinaria de 17-cetosteroides.
- Los esteroides androgénicos/anabólicos pueden alterar la glu-
- Los esteroides androgénicos/anabólicos pueden suprimir los factores de coagulación II, V, VII y X.

Posologías

E CANINOS:

Para la incontinencia urinaria que responde a la testosterona (puede ser usada junto con la fenilpropanolamina) en machos:

- a) Propionato de testosterona: aproximadamente, 2 mg/kg, IM
 o SC, 3 veces por semana. Cipionato de testosterona: 200
 mg IM, 1 vez por mes (LaBato, 1988; Polzin y Osborne,
 1985).
- b) Propionato de testosterona: 2,2 mg/kg, IM, cada 2-3 días. Cipionato de testosterona: 2,2 mg/kg IM, 1 vez por mes (Moreau y Lappin, 1989; Chew, DiBartola y Fenner, 1986).
- c) Cipionato de testosterona: 2,2 mg/kg, IM, cada 4-8 semanas (Lane, 2002b).
- d) Propionato de testosterona: 2,2 mg/kg, IM o SC, cada 2-3 días. Cipionato de testosterona: 2,2 mg/kg cada 30 días o 200 mg, IM, cada 30 días (Bartges, 2006a).

Para el control del estro:

a) Enantato o cipionato de testosterona: 0,5 mg/kg IM, 1 vezcada 5 días o tabletas de metiltestosterona (25 mg, oral, 2 veces por semana; ésta es una dosis para caninos del tamaño de un Greyhound (Purswell, 1999).

Para reducir el agrandamiento de la glándula mamaria observado durante la seudopreñez:

a) Enantato o cipionato de testosterona: 0,5-1 mg/kg, IM, única toma (Purswell, 1999).

FELINOS:

Para la infertilidad o la reducción de la libido: usando cipionato o propionato de testosterona: a) 0,1-1 mg día por medio o cada 3 días, 3-5 aplicaciones, IM o SC. No está indicado para el descenso testicular (Verstegen, 2000).

Para la incontinencia urinaria que responde a la testosterona (puede ser usada con fenilpropanolamina) en los machos:

a) Propionato de testosterona: 5-10 mg IM, según sea necesario (Barsanti y Finco, 1986; Osborne, Kruger y col., 2000; Bartges, 2006a).

BOVINOS:

Para producir un animal detector de estro (retajo) en vacas entresacadas, vaquillonas y novillos:

a) Propionato de testosterona: 200 mg IM en los días 1, 4 y 9. El día 10 dar 1 g IM, colocar un aparato detector de celo mentoniano y poner al animal con el rodeo reproductor. Para mantener a este animal dar un refuerzo de 1 g cada 10-

Como una alternativa, al inicio dar enantato de testosterona 0,5 g IM y 1,5 g SC (dividido en dos lugares separados). Después de 4 días, colocar el aparato detector de celo mentoniano y poner al animal con el rodeo reproductor. Para mantener este estado, dar 0,5-0,75 g, SC, cada 10-14 días (Wolfe, 1986).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Química/Sinónimos

Los compuestos esterificados cipionato, enantato y propionato de testosterona están disponibles en el comercio como productos invectables. El cipionato de testosterona se presenta como un polvo cristalino blanco-cremoso o blanco, inodoro o con olor débil. Es insoluble en agua, soluble en aceites vegetales y libremente soluble en alcohol. El cipionato de testosterona tiene una temperatura de fusión de 98-104 °C. También puede ser conocido como ciclopentilpropionato de testosterona.

El enantato de testosterona se presenta como un polvo cristalino blanco o blanco-cremoso, inodoro o con olor débil. Es soluble en aceites vegetales, insoluble en agua y con una temperatura de fusión de 34-39 °C.

El propionato de testosterona se presenta como cristales o polvo cristalino blanco a blanco cremoso e inodoro. Es insoluble en agua, libremente soluble en alcohol y soluble en aceites vegetales. El propionato de testosterona tiene una temperatura de fusión de 118-123 °C.

El cipionato de testosterona también puede ser conocido como ciclopentilpropionato de testosterona, testosterona cipionato, Deposteron®, Depotrone®, Depo-Testoserone®, Duratest®, Scheinpharm Testone-Cyp®, T-Cypionate®, Testex®, Testiormina®, Testred®, Virilon® o depAndro®.

El propionato de testosterona también puede ser conocido como NSC-9166, testosteroni propionas, Malogen in Oil®, Sostenon®, Sustanon®, Testanon 25®, Testex®, Testoviron®, Testosviron Depot®, Testovis®, Tesurene® o Virormone®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las preparaciones inyectables comerciales con cipionato, enantato y propionato de testosterona deben ser almacenadas a temperatura ambiente; evitar el congelamiento o la exposición a temperaturas superiores a los 40 °C. Si se exponen a bajas temperaturas pueden formarse precipitados, pero se redisuelven con la agitación y el recalentamiento. Si se usa una aguja o una jeringa húmeda para extraer las soluciones parenterales, puede producirse turbidez de la solución, pero esto no afectará la potencia de la droga.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No se conocen productos de testosterona (con la excepción de combinaciones con estradiol como implantes que promueven el crecimiento) aprobados para su uso en especies veterinarias. El propionato de testosterona (200 mg) está disponible en combinación con el benzoato de estradiol (20 mg) como un promotor del crecimiento. Los nombres comerciales incluyen Component E-H® (VetLife); (producto de venta libre) y Synovex-H® (Fort Dodge); (producto de venta libre). Para su uso en vaquillonas que pesan más de 180 kg o más.

Testosterona (propionato de) (200 mg) con estradiol (benzoato de) (28 mg): Synovex-Plus® (Fort Dodge); (producto de venta libre); para novillos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Testosterona, cipionato de (oleoso, inyectable): 100 mg/ml y 200 mg/ml en frascos de 1 ml y 10 ml; Depo-Testosterone® (Pharmacia); genérico (Watson); (Rx; C-III).

Testosterona, enantato de (oleoso, inyectable): 200 mg/ml en frascos multidosis de 5 ml y jeringas de 1 ml; Delatestyl® (Savient);

Testosterona, propionato de (oleoso, inyectable): 100 mg/ml en frascos de 10 ml; genérico disponible; (Rx; C-III).

Testosterona (pellets): 75 mg (0,2 mg de ácido esteárico, 2 mg polivinilpirrolidona) en pellet/frasco; Testopel® (Bartor Pharmacal);

Testosterona (sistema transdérmico, con liberación sostenida): 5 y 2,5 mg/24 horas; contenido total de testosterona: 24,3 mg y 12,2 mg (respectivamente); Androderm® (Watson Pharma); (Rx;

Testosterona (gel): testosterona al 1% en paquetes de 2,5 g y 5 g de gel para liberar 25 mg o 50 mg de testosterona y bomba dosificadora para liberar 75 g o 60 dosis de 1,25 g; AndroGel® 1% (Unimed Pharm.); Testim® (Auxilium Pharm); (Rx; C-III).

Testosterona (sistema bucal): 30 mg de testosterona en blister; Striant® (Columbia); (Rx; C-III).

TETRACICLINA, CLORHIDRATO DE

Aquadrops®, Panmycin®

ANTIBIÓTICO TETRACICLINA

Consideraciones al recetar

- Antibiótico prototipo del grupo de las tetraciclinas; muchas bacterias son resistentes en la actualidad, pero aún puede ser muy útil para el tratamiento de micoplasmas, rickettsias, espiroquetas y clamidias.
- La frecuencia de dosificación puede ser un tema para considerar en los pequeños animales.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad.
- ▶ Extremo cuidado: preñez.
- ▶ Precaución: insuficiencia hepática o renal.
- ▶ Efectos adversos: malestar gastrointestinal, tinción de los dientes y huesos en desarrollo, superinfecciones, fotosensibilidad; el uso prolongado puede causar urolitos. GATOS: no toleran muy bien la droga. CABALLOS: si se estresan, pueden comenzar con diarreas (con el uso oral). RUMI-ANTES: las dosis altas pueden causar disminución de la microflora ruminal y estasis ruminorreticular; la inyección IV rápida del producto con propilenglicol no diluido puede causar hemólisis intravascular y efectos cardiodepresores; IM: reacciones locales, tinción amarillenta y necrosis en el sitio de inyección.

Usos/Indicaciones

Si bien la tetraciclina todavía se usa como antimicrobiano, la mayoría de los veterinarios dedicados a la medicina de los pequeños animales prefieren el uso de la doxiciclina, mientras que aquellos dedicados a la práctica en grandes animales usan la oxitetraciclina cuando se indica una tetraciclina para el tratamiento de infecciones susceptibles. El empleo más común del clorhidrato de tetraciclina hoy en día es en combinación con niacinamida para el tratamiento de ciertas enfermedades cutáneas inmunomediadas en caninos, como el pénfigo.

Farmacología/Acciones

Por lo general, las tetraciclinas actúan como antibióticos bacteriostáticos e inhiben la síntesis de proteínas al unirse en forma reversible a las subunidades ribosomales 30S de los microorganismos susceptibles, previniendo, de esta forma, la unión a esos ribosomas de la aminoacil ARN transferencia. Se cree que las tetraciclinas se unen de manera reversible a los ribosomas 50S y, además, alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática en los microorganismos susceptibles. En altas concentraciones, las tetraciclinas pueden inhibir la síntesis de proteínas en las células mamíferas.

Como clase, las tetraciclinas tienen actividad contra la mayoría de los micoplasmas, espiroquetas (incluyendo al microorganismo de la enfermedad de Lyme), las clamidias y las rickettsias. Contra las bacterias grampositivas, las tetraciclinas tienen algo de actividad frente a las cepas de estafilococos y estreptococos, pero la resistencia de estos microorganismos está en aumento. Las bacterias grampositivas que suelen estar cubiertas por las tetraciclinas incluyen Actinomyces spp, Bacillus anthracis, Clostridium perfringens y tetani, Listeria monocytogenes y Nocardia. Entre las bacterias gramnegativas contra las que suelen tener actividad in vitro e in vivo se incluyen: Bordetella spp, Brucella, Bartonella, Haemophilus spp, Pasteurella multocida, Shigella y Yersinia pestis. Muchas o la mayoría de las cepas de E.coli, Klebsiella, Bacteroides, Enterobacter, Proteus y Pseudomonas aeruginosa son resistentes a las tetraciclinas. Si bien la mayoría de las cepas de Pseudomonas aeruginosa muestran resistencia in vitro a las tetraciclinas, aquellos compuestos que alcanzan altos niveles en orina (por ej., tetraciclina, oxitetraciclina) han sido asociados con la cura clínica en los caninos con infección del tracto urinario secundaria a este microoganismo.

La oxitetraciclina y la tetraciclina comparten casi idénticos espectros de actividad y patrones de resistencia cruzada y, por lo general, un disco de tetraciclina es usado para la evaluación in vitro de susceptibilidad de la oxitetraciclina.

Las tetraciclinas tienen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Pueden suprimir la producción de anticuerpos y quimiotaxis de los neutrófilos; inhiben las lipasas, las colagenasas, la síntesis de prostaglandinas y la activación del componente 3 del complemento.

Farmacocinética

Tanto la oxitetraciclina como la tetraciclina se absorben con facilidad después de la administración oral en animales en ayuno. La biodisponibilidad es del 60-80%. La presencia de alimento o de productos lácteos puede reducir en forma significativa la cantidad de tetraciclina absorbida, siendo posibles las reducciones del 50% o más. Después de la administración IM, la tetraciclina es errática y escasamente absorbida, y los niveles séricos suelen ser más bajos que los alcanzados con la administración oral.

Las tetraciclinas, como clase, son ampliamente distribuidas al corazón, riñones, pulmones, músculos, líquido pleural, secreciones bronquiales, esputo, bilis, saliva, orina, líquido sinovial, líquido ascítico, y los humores vítreo y acuoso. Sólo pequeñas cantidades de tetraciclina y oxitetraciclina se distribuyen en el líquido cefalorraquídeo y pueden no alcanzarse niveles terapéuticos. Si bien todas las tetraciclinas se distribuyen en la próstata y el ojo, la doxiciclina o la minociclina penetran mejor en ellos y en la mayoría de los otros tejidos. Las tetraciclinas cruzan la placenta, ingresan en la circulación fetal y se distribuyen en la leche. El volumen de distribución de la tetraciclina es, aproximadamente, 1,2-1,3 L/kg en los pequeños animales. El porcentaje de afinidad por las proteínas plasmáticas es del 20-67%. En el ganado, el volumen de distribución para la oxitetraciclina es 1-2,5 L/kg. La relación leche:plasma para la oxitetraciclina y la tetraciclina es 0,75 y 1,2-1,9, respectivamente.

Tanto la oxitetraciclina como la tetraciclina se eliminan sin modificar, principalmente por filtración glomerular. Los pacientes con deterioro de la función renal pueden tener una eliminación prolongada de las vidas medias y acumular la droga con dosis repetidas. Estas drogas parecen no ser metabolizadas, pero se excretan hacia el tracto gastrointestinal por vía biliar y no biliar, y pueden inactivarse posterior a la quelación con materiales fecales. La vida media de eliminación de la tetraciclina es, aproximadamente, 5-6 horas en caninos y felinos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La tetraciclina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad a la misma o a otras tetraciclinas. Debido a que pueden retardar el desarrollo del esqueleto del feto y colorear los dientes

deciduos, sólo deben ser usadas en la última mitad de la gestación, y siempre que los beneficios superen los riesgos sobre el feto. La oxitetraciclina y la tetraciclina tienen más probabilidades de causar estas anormalidades que la doxiciclina y la minociclina.

En los pacientes con insuficiencia renal o deterioro de la función hepática, las tetraciclinas deben ser usadas con cuidado; se recomienda usar dosis más bajas que las usuales y controlar de cerca la función renal y hepática. Evitar la administración concurrente con otras drogas nefrotóxicas o hepatotóxicas, si las tetraciclinas se administran en estos pacientes. Se deberá considerar el control de los niveles séricos, si se va a realizar un tratamiento por tiempo prolongado.

Efectos adversos

La oxitetraciclina y la tetraciclina administradas a animales jóvenes pueden causar coloración de los huesos y los dientes a un color amarillo, marrón o gris. Altas dosis o la administración por largo plazo pueden demorar el desarrollo óseo y la cicatrización.

Las tetraciclinas en altos niveles pueden ejercer un efecto antianabólico que puede causar un aumento de la concentración del nitrógeno ureico sanguíneo y/o hepatotoxicidad, en particular, en pacientes con disfunción renal preexistente. Como la función renal puede disminuir por la acumulación de la droga, este efecto puede ser exacerbado.

En los rumiantes, las dosis orales altas pueden causar disminución de la microflora ruminal y estasis ruminorreticular. La inyección intravenosa rápida de los productos con propilenglicol sin diluir puede causar hemólisis intravascular con la resultante hemoglobinuria. Los productos basados en propilenglicol han causado efectos cardiodepresores cuando se administraron en terneros. Cuando se administran por vía IM, pueden presentarse reacciones locales, tinción amarillenta y necrosis en el sitio de inyección.

En los pequeños animales, las tetraciclinas pueden causar náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Los felinos no toleran muy bien la administración oral de tetraciclina u oxitetraciclina y pueden presentar signos clínicos de cólico, fiebre, pérdida de pelo y depresión. Hay informes que hacen mención a que el empleo crónico de la tetraciclina puede causar la formación de urolitos en los caninos.

Los equinos que son sometidos a estrés por cirugía, anestesia, trauma, etc., pueden presentar diarreas graves después de recibir tetraciclinas (en especial con la administración oral).

El tratamiento con tetraciclina (en especial cuando se hace a largo plazo) puede producir un sobredesarrollo de las bacterias no susceptibles o de hongos (superinfecciones).

Las tetraciclinas han sido asociadas con reacciones de fotosensibilidad y, rara vez, hepatotoxicidad o discrasias sanguíneas.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la tetraciclina es clasificada dentro del grupo D. (Contraindicada. Estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

Las tetraciclinas se excretan en la leche, pero como gran parte de la droga se unirá al calcio, es improbable que haya un riesgo significativo para los animales lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Por lo general, las tetraciclinas son bien toleradas después de sobredosis agudas. Los caninos que recibieron más de 400 mg/kg/día oral o 100 mg/kg/día IM de oxitetraciclina no manifestaron ninguna toxicidad. Las sobredosis orales tienden a relacionarse con alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia y/o diarrea). Si el paciente desarrolla un grave cuadro de vómitos o diarrea, se debería controlar el estado hidroelectrolítico y hacer los remplazos necesarios. Las sobredosis crónicas pueden conducir a la acumulación de la droga y la nefrotoxicidad.

Las altas dosis dadas por vía oral a rumiantes pueden causar una disminución de la microflora ruminal y estasis ruminorreticular. La rápida inyección intravenosa de los productos basados en propilenglicol no diluidos puede causar hemólisis intravascular con la resultante hemoglobinuria.

La rápida inyección intravenosa de las tetraciclinas ha inducido colapso transitorio y arritmias cardíacas en varias especies, presumiblemente debido a la quelación con iones calcio intravasculares. Las sobredosis masivas podrían exacerbar este efecto, si se administran IV rápida. Si la droga debe ser administrada por ruta IV con rapidez (en menos de 5 minutos), algunos veterinarios recomiendan el tratamiento previo con gluconato de calcio intra-

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben tetraciclinas, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ATOVAQUONA. Las tetraciclinas han causado la disminución de los niveles de atovaquona.
- ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS O AMINOGLUCÓSIDOS. Las drogas bacteriostáticas, como las tetraciclinas, pueden interferir con la actividad bactericida de las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos; sin embargo, hay cierta controversia al considerar la importancia clínica real de esta interacción.
- DIGOXINA. Las tetraciclinas han aumentado la biodisponibilidad de la digoxina en un pequeño porcentaje de los pacientes humanos, y causaron su toxicidad. Estos efectos pueden persistir durante meses después de suspender la administración de la tetraciclina.
- CATIONES DI OTRIVALENTES (antiácidos orales, catárticos salinos u otros productos gastrointestinales que contienen aluminio, calcio, hierro, magnesio, cinc o bismuto). Cuando se administran por vía oral, las tetraciclinas pueden quelar los cationes di o trivalentes, lo que puede disminuir la absorción de la tetraciclina o de las otras drogas que contienen estos cationes. Se recomienda administrar las tetraciclinas orales, 1-2 horas antes o después de los productos con cationes.
- METOXIFLURANO. En las personas, se ha producido una nefrotoxicidad fatal cuando se usó metoxiflurano junto con tetraciclina; no se recomienda el uso conjunto con oxitetraciclina.
- WARFARINA. Las tetraciclinas pueden disminuir la actividad plasmática de la protrombina, y los pacientes que reciben un tratamiento anticoagulante pueden necesitar un ajuste de la dosis

Consideraciones de laboratorio

- Las tetraciclinas (no la minociclina) pueden causar falsas elevaciones de los valores de las catecolaminas urinarias cuando se usan los métodos fluorométricos de determinación.
- Las tetraciclinas pueden causar falsos positivos en los resultados de glucosuria si se usa el método de determinación del sulfato cúprico (reactivo de Benedict, Clinitest®), pero éste puede ser el resultado de la presencia de ácido ascórbico encontrado en al-

gunas formulaciones parenterales de tetraciclinas. Éstas también pueden causar resultados falsos negativos en la determinación de glucosuria cuando se usa el método de la glucosa oxidasa (*Clinistix®* o *Tes-Tape®*).

Posologías

E CANINOS:

Para el lupus eritematoso discoide:

- a) Para los caninos que pesan 10 kg o más: 500 mg de niacinamida y 500 mg de tetraciclina, oral, cada 8 horas. Para los caninos que pesan 5-10 kg: 250 mg de cada una, oral, cada 8 horas. Para los caninos que pesan menos de 5 kg: 100 mg de cada una cada 8 horas, oral. Por lo general, la mejoría se observa en 6 semanas (White, 2000).
- b) caninos que pesan más de 10 kg: 500 mg de niacinamida y 500 mg de tetraciclina, oral, cada 8 horas. Para los caninos que pesan menos de 10 kg: 250 mg de cada una, oral, cada 8 horas. Puede usarse en combinación con corticosteroides y vitamina E. Si los efectos adversos son un problema, reducir la dosis de la niacinamida primero. Este esquema puede también ser utilizado para el pénfigo foliáceo o para el pénfigo eritematoso (Campbell, 1999).
- c) Para varias enfermedades inmunomediadas (lupus eritematoso discoide, pénfigo eritematoso, pénfigo foliáceo, vasculitis, piogranuloma estéril, dermatomiositis y onicodistrofia lupoide): para caninos de menos de 10 kg: 250 mg de niacinamida y de tetraciclina, oral, 3 veces por día. Para caninos con más de 10 kg: 500 mg de cada droga, oral, 3 veces por día. Se puede remplazar la tetraciclina por doxiciclina, a 5 mg/kg, oral, 1 vez por día (Tapp, 2002).

Para infecciones susceptibles:

- a) Para infecciones del tracto urinario: 16 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 7-14 días.
 - Para rickettsiosis y borreliosis: 22 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 14 días.
 - Para bacteriemia, brucelosis: 22-50 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 28 días (Greene, Hartmann y col., 2006).
- b) Para la fiebre maculosa de las montañas Rocosas: 22 mg/kg cada 8 horas durante 14-21 días (Sellon y Breitschwerdt, 1995).
- c) 20 mg/kg, oral, cada 8-12 horas, (se puede dar con alimento, si ocurre malestar gastrointestinal; evitar el uso o disminuir la dosis en animales con insuficiencia renal o grave insuficiencia hepática; evitar en animales jóvenes, preñados o reproductores) (Vaden y Papich, 1995).
- d) 22-33 mg/kg, oral, cada 8 horas (Aronson y Aucoin, 1989).
- e) Para la enfermedad de Lyme: 22 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 14 días (Breitschwerdt, 2000).
- f) Para el sobredesarrollo bacteriano en el intestino delgado: 5-10 mg/kg, oral, cada 8 horas durante 28 días; ha sido efectiva para casos no complicados (Ludlow y Davenport, 2000).
- g) Para las enfermedades rickettsiales:
 - Ehrlichiosis: 22 mg/kg, oral, 3 veces por día durante al menos 14 días.
 - Intoxicación con salmón: 22 mg/kg, oral, 3 veces por día, durante 10-14 días o 7 mg/kg, IV, 3 veces por día.
 - Fiebre maculosa de las montañas Rocosas: 22 mg/kg, oral, 3 veces por día, durante 10-14 días (Lissman, 1988).

Para la tinción facial por lágrimas:

a) 5-10 mg/kg/día o 50 mg/canino/día. Los resultados son variables (Kern, 1986).

Para la pleurodesis:

 a) Usando cápsulas o solución acuosa: mezclar 20 mg/kg en 4 ml/kg de solución salina e infundir en el espacio pleural (Morgan, 1988).

M FELINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) Para las infecciones de tejidos blandos: 20 mg/kg, oral, cada
 8 horas durante 21 días.
 - Para la micoplasmosis hemotrópica: 10-25 mg/kg, oral, cada 8-12 horas durante 21 días.
 - Para la bacteriemia e infecciones sistémicas: 7 mg/kg, IV o IM, cada 12 horas, durante el tiempo que sea necesario (Greene, Hartmann y col., 2006).
- b) Para las enfermedades rickettsiales: 16 mg/kg, oral, 3 veces por día durante 21 días (Morgan, 1988).
- c) 20 mg/kg, oral, cada 8-12 horas; (puede darse con alimento, si se produce malestar gastrointestinal; evitar su uso o reducir la dosis en los animales con insuficienia renal o insuficiencia hepática grave; evitar en animales jóvenes, preñados y reproductores) (Vaden y Papich, 1995).
- d) 22-33 mg/kg, oral, cada 8 horas (Aronson y Aucoin, 1989).

HURONES:

Para las infecciones susceptibles:

a) 25 mg/kg, oral, 2-3 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 50-100 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Chinchillas: 50 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Hayes, 2000).
- c) Chinchillas, cobayos, ratas: 20 mg/kg, oral, cada 12 horas. Ratones: 20 mg/kg, oral, cada 12 horas o 50-60 mg/L en el agua de bebida; hámsteres: 30 mg/kg, oral, cada 6 horas o 400 mg/L en el agua de bebida; gerbos: 20 mg/kg, oral o IM, cada 24 horas (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Para las infecciones susceptibles en terneros:

- a) 11 mg/kg, oral (Howard, 1986).
- b) 11 mg/kg, oral, 2 veces por día, hasta 5 días (Instrucciones en el prospecto del producto; *Polyotic*® American Cyanamid).

OVINOS:

Para las infecciones susceptibles:

 a) 11 mg/kg, oral, 2 veces por día, hasta 5 días (Instrucciones en el prospecto del producto; *Polyotic*® - American Cyanamid).

EQUINOS:

Para las infecciones susceptibles:

a) 5-7,5 mg/kg, IV, cada 12 horas (Brumbaugh, 1987).

PORCINOS:

Para las infecciones susceptibles:

a) 22 mg/kg, oral, durante 3 a 5 días, en el agua de bebida (Instrucciones en el prospecto del producto; *Polyotic*® - American Cyanamid).

AVES:

Para infecciones susceptibles:

 a) Para el tratamiento de la psitacosis junto con LA-200® (véanse las dosis para la oxitetraciclina) y/o pellets medicados y/o Keet Life: usando 25 mg/ml, suspensión oral, mezclar 2 cucharadas de té con 1 lata de alimento blando. Para enfermedad respiratoria leve (en especial, para el tratamiento de lotes): mezclar 1 cucharada de té de polvo soluble (10 g/182 g) por cada 3,8 L de agua de bebida. Usado como manejo adyuvante para la psitacosis con otras formas de tetraciclina. No alcanzarán niveles terapéuticos por sí mis-

mos. Preparar solución fresca 2 veces por día, ya que la po-

tencia se pierde con rapidez (McDonald, 1989). b) Mezclar 1 cucharada de té de polvo soluble 10 g/182 g por cada 3,8 L de agua de bebida y administrar durante 5-10 días. Preparar una solución nueva 2 a 3 veces por día, ya que la potencia se pierde con rapidez.

Para convertir el régimen a alimento en pellets, administrar la suspensión oral mediante sonda gástrica a 200-250 mg/kg, 1 o 2 veces por día hasta que el alimento sea aceptado. No es un tratamiento adecuado para el largo plazo en los casos de clamidiosis (psitacosis) (Clubb, 1986).

Controles

- Efectos adversos.
- Eficacia clínica.
- Uso a largo plazo o pacientes susceptibles: evaluaciones periódicas de la función renal, hepática y hematológica.

Información al cliente

- Evitar administrar esta droga por vía oral dentro de 1-2 horas de la ingesta de comida, leche en otros productos lácteos.
- Si ocurre malestar gastrointestinal, suministrar una pequeña cantidad de alimento puede ayudar, pero también puede reducir la cantidad de droga absorbida.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de tetraciclina, un antibiótico obtenido del Streptomyces aureofaciens o derivado semisintético de la oxitetraciclina, se presenta como un polvo cristalino amarillo y moderadamente higroscópico. La solubilidad en agua es de 100 mg/ml, mientras que en alcohol es de 10 mg/ml. La tetraciclina base tiene una solubilidad de 0,4 mg/ml de agua y 20 mg/ml de alcohol. El clorhidrato de tetraciclina comercializado para invección IM también contiene cloruro de magnesio, clorhidrato de procaína y ácido ascórbico.

La tetraciclina también puede ser conocida como tetracyclini hydrochloridum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante de instrucciones diferentes, las tabletas orales y las cápsulas con tetraciclina deben ser almacenadas en envases herméticos resistentes al paso de la luz, mantenidos a temperatura ambiente (15-30 °C). La suspensión oral y el polvo para inyección deben ser almacenados a temperatura ambiente, evitar el congelamiento de la suspensión oral.

Después de reconstituir el producto para uso IM, puede almacenarse a temperatura ambiente, pero debe usarse dentro de las 24 horas. Después de la reconstitución del producto IV con agua estéril hasta una concentración de 50 mg/ml, la preparación es estable durante 12 horas a temperatura ambiente. Si se diluye más en un líquido apropiado para uso IV, usar de inmediato.

El clorhidrato de tetraciclina para invección intravenosa es fisicamente compatible con los siguientes líquidos para uso IV y drogas: cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5% en agua, dextrosa al 5% en solución salina normal, solución de Ringer, solución lacta-

da de Ringer, azúcar invertido al 10%, combinaciones dextrosa-Ringer (lactado y no), ácido ascórbico, clorhidrato de cimetidina, colistimetato sódico, corticotropina, sulfato de efedrina, clorhidrato de isoproterenol, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lidocaína, bitartrato de metaraminol, bitartrato de norepinefrina, clorhidrato de oxitetraciclina, oxitocina, cloruro de potasio, fosfato sódico de prednisolona, clorhidrato de procaína, clorhidrato de promacina y complejo vitamínico B con vitamina C.

Las drogas físicamente incompatibles con la tetraciclina, cuyos datos son conflictivos o cuya compatibilidad depende de la concentración/tiempo, incluyen: sulfato de amikacina, aminofilina, ampicilina sódica, amorbarbital sódico, anfotericina B, cloruro/gluconato de calcio, carbenicilina disódica, cefalotina sódica, cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, dimenhidrinato, gluceptato/lactobionato de eritromicina, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de meperidina, sulfato de morfina, meticilina sódica, metohexital sódico, clorhidrato de metildopato, oxacilina sódica, penicilina G potásica/sódica, pentobarbital sódico, bicarbonato sódico, tiopental sódico y warfarina sódica. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con un farmacéutico para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Hay varios productos basados en clorhidrato de tetraciclina en polvo soluble (como aditivo para el agua) disponibles en varias concentraciones y tamaños. Las concentraciones usuales son 25 g/450 g o 324 g/450 g, y los productos pueden estar disponibles en varios tamaños; pueden ser usados en porcinos, bovinos o aves de corral. El tiempo de retiro puede variar según la edad del animal y el producto.

También hay disponible un producto combinado para uso oral que contiene tetraciclina, novobiocina y prednisona (Delta Albaplex®); véase Novobiocina sódica para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tetraciclina, clorhidrato de (cápsulas): 250 mg y 500 mg; Sumycin® -250 y -500 (Par); genérico; (Rx).

Tetraciclina, clorhidrato de (suspensión oral): 25 mg/ml en 473 ml; Sumycin® Syrup (Par); (Rx).

TIABENDAZOL

ANTIHELMÍNTICO; ANTIFÚNGICO

Consideraciones al recetar

- Antihelmíntico bencimidazólico; tiene actividad antifúngica (dermatófitos).
- ▶ Contraindicaciones: ninguna observada.
- ▶ Efectos adversos: PERROS: vómitos, diarrea, pérdida de pelo y letargo. El Dachshund es particularmente sensible al tiabendazol. Rara vez, se observa el desarrollo de necrólisis epidérmica tóxica.
- La resistencia parasitaria es un punto para considerar.
- Muchos productos veterinarios ya no están más disponibles.

Usos/Indicaciones

El tiabendazol ha sido usado para la remoción de los siguientes parásitos en caninos: áscaris (*Toxocara canis, T. leonina*), *Strongyloides stercoralis* y *Filaroides*. Se ha usado en forma sistémica como un agente antifúngico para el tratamiento de la aspergilosis y la peniciliosis nasales. Es frecuente el uso tópico y ótico del tiabendazol para el tratamiento de varios hongos.

El tiabendazol está indicado (autorizado) para la remoción de los siguientes parásitos en los bovinos: *Haemonchus* spp, *Osterta*gia spp, *Trichostrongylus* spp, *Nematodirus* spp, *Cooperia* spp y *Oesophagostomum radiatum*.

El tiabendazol está indicado (autorizado) para la remoción de los siguientes parásitos en ovinos y caprinos: *Haemonchus* spp, *Ostertagia* spp, *Trichostrongylus* spp, *Nematodirus* spp, *Cooperia* spp, *Chabertia* spp, *Bunostomum* spp y *Oesophagostomum* spp.

El tiabendazol está indicado (autorizado) para la remoción de los siguientes parásitos en equinos: Strongylus spp, Craterstomum spp, Oesophagodontus spp, Posteriostomum spp, Cyathostomum spp, Cylicocylus spp, Cylicostephanus spp, Oxyuris spp y Parasacaris spp.

El tiabendazol está indicado (autorizado) para la remoción o la prevención de los siguientes parásitos en porcinos: gusanos redondos grandes (*Ascaris suum*) (prevención), y en cerditos infestados con *Strongyloides ransomi*.

Aunque no está aprobado, también ha sido usado en aves mascotas y en llamas. Véase Posologías para más información.

En muchas áreas geográficas, se ha desarrollado una significativa resistencia al tiabendazol y, para muchos parásitos, otros antihelmínticos serían una mejor opción.

Cuando se emplea por vía tópica, el tiabendazol tiene propiedades antidermatofíticas.

Farmacocinética

El tiabendazol se absorbe relativamente bien (para ser un benzimidazol) y se distribuye por todos los tejidos corporales. Los niveles máximos ocurren en, aproximadamente, 2-7 horas después de la administración. La droga absorbida se metaboliza con rapidez en el hígado por hidroxilación, glucuronidación y formación de sulfato. Dentro de las 48 horas de la dosis, el 90% de la droga se excreta por la orina (como metabolitos) y el 5% por las heces. Menos del 1% se excreta por la orina sin cambios.

A los 5 días de una dosis, la droga virtualmente se elimina del cuerpo.

Efectos adversos

A las dosis recomendadas, el tiabendazol suele ser bien tolerado en las especies en las que su uso está autorizado. En los caninos, los posibles efectos colaterales incluyen vómitos, diarrea, pérdida de pelo y letargo, en especial con el uso de altas dosis o con tratamiento prolongado. El Dachshund tiene una particular sensibilidad al tiabendazol. En los caninos tratados con esta droga se ha documentado la presentación de necrólisis epidérmica tóxica, pero la incidencia parece ser muy baja.

Seguridad en reproducción y lactancia

El tiabendazol no ha mostrado ser un teratógeno y suele ser considerado seguro para su uso durante la preñez. Sin embargo, en altas dosis ha sido implicado como causa de toxemia en ovejas. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios en reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), el tiabendazol fue clasificado dentro del grupo B. (Su uso es seguro si se emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en caninos y felinos o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Sobredosificación/Toxicidad

En equinos, el tiabendazol tiene un margen de seguridad de al menos 20 veces la dosis recomendada. Se necesitan dosis de 800-1000 mg/kg para causar anorexia y depresión en los ovinos. La dosis letal mínima es 700 mg/kg en los bovinos y 1200 mg/kg en los ovinos.

Es poco probable que una modesta sobredosis cause problemas significativos. Si ocurre una sobredosis masiva, efectuar el tratamiento de sostén y sintomático. Véase Efectos adversos para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben tiabendazol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ **TEOFILINA**. El tiabendazol puede competir con las xantinas por los sitios de metabolización en el hígado y aumentar, de esta forma, los niveles sanguíneos de xantina.

Posologías

Nota: en la actualidad, no hay productos veterinarios para uso sistémico que se estén comercializando en los Estados Unidos.

CANINOS:

Como antiparasitario:

- a) Para el tratamiento de *Strongyloides stercolaris*: 50-60 mg/kg, oral (Todd, Paul y DiPietro, 1985).
- b) Para el tratamiento de las infecciones por Filaroides (ahora llamado Oslerus): 35 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 5 días; luego, 70 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 21 días. La prednisona también puede administrarse a 0,55 mg/kg oral, 2 veces por día, día por medio (Ettinger, Kantrowitz y col., 2000).

Como agente antifúngico:

- a) Para el tratamiento de la aspergilosis/peniciliosis nasal: 30-70 mg/kg divididos en 2 tomas diarias, oral, en las comidas, durante 20-45 días (Roudebush, 1985).
- b) Para el tratamiento de la aspergilosis: 20 mg/kg, oral, 1 vez por día o dividido en 2 tomas diarias; (con o sin ketoconazol: 20 mg/kg, oral, 1 vez al día o dividido en 2 tomas diarias). Tratamiento de mantenimiento: 10-20 mg/kg, oral, 1 vez por día (Greene, O'Neal y Barsanti, 1984).
- c) Para la peniciliosis: junto con el tratamiento quirúrgico advuvante (curetaje) y terapia tópica, administrar tiabendazol a 20 mg/kg/día, oral, durante 4 a 6 semanas (Barsanti, 1984).
- d) Para la aspergilosis: administrar 10 mg/kg como lavado nasal. Diluir en 10-20 ml de agua; lavar 2 veces por día durante 10 días. Vía oral: 20 mg/kg/día divididos en 2 tomas diarias, durante 6 semanas (Morgan, 1988).
- e) Para el tratamiento de la aspergilosis nasal: 20 mg/kg divididos en 2 tomas diarias, oral, durante 6-8 semanas. Si se presentan anorexia o náusea, se puede suspender la administración y luego reiniciarla en forma gradual hasta alcanzar la dosis completa. Administrar con alimento para aumentar la absorción y reducir la anorexia. Puede ser efectivo en el 40-50% de los caninos tratados (Sharp,

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: para oxiuros: 50-100 mg/kg, oral, durante 5 días o 50 mg/kg, oral; repetir en 3 semanas (Ivey y Morrisey,
- b) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos: 100 mg/kg, oral, durante 5 días.
 - Chinchillas: 50-100 mg/kg, oral, durante 5 días (Adamcak y Otten, 2000).
- c) Para oxiuros en ratones, ratas, hámsteres, gerbos y conejos: 50 mg/kg oral, única toma (Burke, 1999).

BOVINOS:

Para los parásitos susceptibles:

- a) 66 mg/kg oral; 110 mg/kg, oral, para Cooperia y graves infecciones por otros nematodos susceptibles. Repetir el tratamiento en 2-3 semanas, si estuviese indicado (Paul, 1986; Roberson, 1988b).
- b) 50-100 mg/kg oral (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

EQUINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 44 mg/kg, oral (Robinson, 1987).
- b) 44 mg/kg; 88 mg/kg para áscaris (Roberson, 1988b).
- c) 50-100 mg/kg, oral (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

PORCINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) Para cerditos con Strongyloides ransomi: 62-83 mg/kg, oral; repetir el tratamiento en 5-7 días, si fuese necesario. Para prevenir Ascaris suum: agregar al alimento 0,05-0,1% por tonelada de ración durante 2 semanas; luego, 0,005-0,02% por tonelada durante 8-14 días (Paul, 1986).
- b) 75 mg/kg, oral (Roberson, 1988b).
- c) 50 mg/kg, oral (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

OVINOSY CAPRINOS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 44 mg/kg, oral; 66 mg/kg, oral, para infecciones graves en cabras (Paul, 1986; Roberson, 1988b).
- b) 50-100 mg/kg, oral (ovejas) (Brander, Pugh y Bywater, 1982).

ILLAMAS:

Para parásitos susceptibles:

- a) 50-100 mg/kg, oral, durante 1-3 días. Usar las dosis más altas durante varios días cuando el animal presenta una alta carga parasitaria (Cheney y Allen, 1989).
- b) 66 mg/kg, oral (Fowler, 1989).

M AVES:

Para parásitos susceptibles:

- a) Para áscaris: 250-500 mg/kg, oral, única toma. Repetir en 10-14 días.
 - Para Syngamus trachea: 100 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 7-10 días (Clubb, 1986).
- b) Para áscaris, Capillaria y Syngamus trachea: Pollitos, faisanes, pavos y palomas: mezclar en el alimento a una concentración del 0,5% y dar durante 10 días, o administrar 44 mg/kg como única toma.
 - Psitácidos: 44 mg/kg, oral; no exceder esta dosis.
 - Halcones: 100 mg/kg, oral; como única dosis (Stunkard, 1984).
- c) Para gusanos de cabeza espinoa en aves acuáticas y rapaces: 250 mg/450 g (Stunkard, 1984).

Información al cliente

- Agitar bien la suspensión antes de usar.
- Seguir con cuidado las instrucciones dadas por el veterinario o el prospecto.

Química/Sinónimos

El tiabendazol, un prototipo benzimidazólico, se presenta como un polvo blanco (o casi), inodoro (o casi) e insípido. La temperatura de fusión es 296-303 °C con un pK, de 4,7. Es casi insoluble en agua y poco soluble en alcohol.

También puede ser conocido como: E233, MK-360, tiabendazolum, Tiabendazole, Benzol®, Eprofil®, Foldan®, Folderm®, Mintezol®, Thiaben®, Thianax®, Tiabenzol®, Tiabiose®, Tiaplex®, Triasox® o Tutiverm®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas, bolos y suspensión oral deben ser almacenados en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No hay ninguno disponible para uso sistémico en los Estados Unidos. El tiabendazol es un ingrediente activo de la preparación tópica/ótica Tresaderm®.

Tolerancia de residuos en productos alimenticios: 0,1 ppm en carne no cocida de vaca, faisán, porcino, ovino y caprino; 0,05 ppm en la leche.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tiabendazol (tabletas ranuradas masticables): 500 mg; Mintezol® (Merck); (Rx).

Tiabendazol (suspensión oral): 100 mg/ml en 120 ml; Mintezol® (Merck); (Rx).

Tiacetarsamida (no está más disponible) — véase Melarsomina

TIAMINA, CLORHIDRATO DE VITAMINA B₁

NUTRICIONAL; VITAMINA B

Consideraciones al recetar

- ▶ Es una vitamina B usada para el tratamiento o prevención de la deficiencia de tiamina. Puede ser útil para la terapia adyuvante de la intoxicación con plomo y por etilenglicol.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga.
- Efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad (raras); sensibilidad o dolor muscular después de la inyección IM.
- Interacciones medicamentosas; interacciones de laboratorio.

Usos/Indicaciones

La tiamina está indicada en el tratamiento o prevención de los estados de deficiencia de tiamina. Los signos clínicos de esta última pueden manifestarse como signos gastrointestinales (anorexia, salivación), neuromusculares y neurológicos centrales (ataxia, convulsiones, pérdida de los reflejos) o cardíacos (bradi o taquiarritmias). La deficiencia puede ser secundaria a la falta de tiamina en la dieta o a la presencia de compuestos destructores de la tiamina en el alimento (por ej., helechos, pescado crudo, amprolio, bacterias productoras de tiaminasa presentes en los rumiantes).

La tiamina también ha sido usada en el tratamiento adyuvante de la intoxicación con plomo y con etilenglicol (para facilitar la conversión de glioxilato a metabolitos no tóxicos).

Farmacología/Acciones

La tiamina se combina con el trifosfato de adenosina (ATP) para formar un compuesto (difosfato de tiamina/pirofosfato de tiamina) que se emplea para el metabolismo de los carbohidratos, pero no afecta la glucemia.

La ausencia de tiamina produce una disminución de la actividad transcetolasa en los glóbulos rojos y aumenta las concentraciones sanguíneas de ácido pirúvico. Sin el trifosfato de tiamina, el ácido pirúvico no es convertido en acetil-CoA; la glucólisis anaeróbica productora de ácido láctico conduce a la disminución del NADH. La producción de ácido láctico aumenta aún más en forma secundaria a la conversión del ácido pirúvico; puede ocurrir una acidosis láctica.

Farmacocinética

La tiamina se absorbe desde el tracto gastrointestinal y se metaboliza en el hígado. La eliminación es renal; la mayor parte de la droga se elimina como metabolitos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La inyección de tiamina está contraindicada en animales con hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus componentes.

Efectos adversos

Las reacciones de hipersensibilidad han ocurrido después de inyectar este agente. Posterior a la inyección IM, pueden producirse sensibilidad o dolor muscular.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasifica esta droga como categoría A para su uso durante el embarazo. (Estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo, y no hay evidencia de riesgo en los siguientes trimestres.) Si se emplean dosis mayores que la RDA (autorización diaria recomendada), la FDA incluye a la tiamina dentro del grupo C para su uso durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso en el feto, pero no hay información adecuada en las personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en las personas.)

No se sabe si la droga se excreta en la leche, pero ello no tiene importancia clínica.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Dosis muy grandes de tiamina en animales de laboratorio han sido asociadas con bloqueo neuromuscular o ganglionar, pero la importancia clínica es desconocida. Con dosis masivas pueden producirse hipotensión y depresión respiratoria. Se ha informado una dosis letal de 350 mg/kg. Por lo general, no se requiere tratamiento en la mayoría de los casos de sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben tiamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES. La tiamina puede aumentar la actividad bloqueante neuromuscular; la importancia clínica es desconocida.

Consideraciones de laboratorio

- La tiamina puede causar resultados falsos positivos en la determinación del ácido úrico sérico cuando se utiliza el método del fosfotungstato o en la determinación del urobilinógeno (en orina) cuando se usa el reactivo de Ehrlich.
- El método de Schack y Wexler para la determinación de las concentraciones de teofilina puede ser interferido con las dosis grandes de tiamina.

Posologías

CANINOS:

Para la deficiencia de tiamina:

- a) 5-50 mg, IM, SC o IV (según la formulación) (Phillips, 1988b).
- b) 1-2 mg, IM (Greene y Braund, 1989).
- c) 2 mg/kg, oral, 1 vez por día (Davis, 1985).
- d) 100-250 mg, SC, 2 veces por día durante varios días hasta la desaparición de los síntomas con recuperación completa (Hoskins, 1988).

Para el tratamiento adyuvante en la intoxicación con etilenglicol:

a) 100 mg/kg, oral (Morgan, 1988).

FELINOS:

Para la deficiencia de tiamina:

a) 100-250 mg por vía parenteral, 2 veces por día (en forma

experimental, apenas 1 mg es efectivo) (Armstrong y Hand, 1989).

- b) 1-2 mg, IM (Greene y Braund, 1989).
- c) 4 mg/kg, oral, 1 vez por día (Davis, 1985).
- d) 100-250 mg, SC, 2 veces por día durante varios días, hasta la desaparición de los síntomas con completa recuperación (Hoskins, 1988).
- e) 10-20 mg/kg, IM o SC, 2 a 3 veces por día hasta la desaparición de los signos; luego, 10 mg/kg, oral, 1 vez por día durante 21 días (Morgan, 1988).

BOVINOS:

Para la deficiencia de tiamina:

- a) Para la polioencefalomalacia: en un comienzo, administrar 10 mg/kg, IV; luego, 10 mg/kg, IM, 2 veces por día durante 2-3 días. Si no hay mejoría dentro de un lapso de 4 días, se aconseja enviar al animal a faena (Dill, 1986).
- b) 10-20 mg/kg, IM o SC, 3 veces por día; si se administra IV, diluir en solución salina isotónica o dextrosa isotónica (Walz, 2006a).
- c) 10 mg/kg hasta 4 veces por día; la primera dosis puede administrarse por vía IV lenta y las posteriores por vía IM. Los animales afectados con menor gravedad pueden responder con dosis más bajas o con menor frecuencia de administración. Los animales con afección grave pueden beneficiarse con el uso de corticosteroides (dexametasona 1-2 mg/kg) y manitol (1 g/kg en solución al 20% IV a través de una guía con filtro) (Cebra, 2005).

Para el tratamiento adyuvante en la intoxicación con plomo:

a) 2 mg/kg, IM (al mismo tiempo que calcio EDTA); dosis total diaria de 8 mg/kg (Brattan y Kowalczyk, 1989).

EQUINOS:

Para la deficiencia de tiamina:

- a) 0,5-5 mg/kg, IV, IM u oral (Robinson, 1987).
- b) 100-1000 mg, IM, SC o IV (según la formulación) (Phillips, 1988b).

Para el tratamiento adyuvante del síndrome de asfixia perinatal (encefalopatía isquémica hipóxica):

 a) Potrillos: 1 g en 1 litro de líquidos IV, 1 vez por día (Slovis, 2003b).

PORCINOS:

Para la deficiencia de tiamina:

 a) 5-100 mg IM, SC o IV (según la formulación) (Phillips, 1988b).

OVINOSY CAPRINOS:

Para la deficiencia de tiamina:

- a) Para la polioencefalomalacia: comenzar con 10 mg/kg, IV, y seguir con 10 mg/kg, IM, 2 veces por día durante 2-3 días. Si no hay mejoría en 4 días, puede ser aconsejable enviar al animal a faena (Dill, 1986).
- b) Ovinos: 20-200 mg, IM, SC o IV (según la formulación) (Phillips, 1988b).

Controles

■ Eficacia.

Información al cliente

Se debe realizar una investigación epidemiológica a los efectos de buscar la causa de la deficiencia de tiamina (dieta, plantas, pescado crudo, etc.) y hacer los cambios necesarios para evitar la recurrencia.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de tiamina, una vitamina "B" hidrosoluble, se presenta como pequeños cristales higroscópicos, blancos y con sabor amargo, o como un polvo cristalino que tiene un característico olor a levadura. Es libremente soluble en agua, poco soluble en alcohol y tiene un pK_a de 4,8 y 9. El producto inyectable comercial tiene un pH de 2,5-4,5.

También puede ser conocido como: clorhidrato de aneurina, cloruro de tiamina, thiamini hydrochloridum, thiaminii chloridum, vitamina B_i; existen muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El clorhidrato de tiamina inyectable debe ser protegido de la luz y mantenido a temperaturas inferiores a 40 °C (preferiblemente, 15-30 °C); evitar el congelamiento.

Es inestable en soluciones alcalinas o neutras, o con agentes oxidantes o reductores. Es más estable a pH 2.

El clorhidrato de tiamina es físicamente **compatible** con todos los líquidos de remplazo comúnmente usados. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado. Consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Tiamina, clorhidrato de (inyectable): 200 mg/ml en frascos de 100 ml y 250 ml; Amtech® Thiamine Hydrochloride Injection (Phoenix Scientific), AmVet® Thiamine Hydrochloride 200 mg (Neogen), genérico, (Vet Tek, IVX, Vedco), Vita-Jec® Thiamine HCl (RXV); (Rx).

Tiamina, clorhidrato de (inyectable): 500 mg/ml en frascos de 100 ml; *Am-Vet® Thiamine Hydrochloride 500 mg* (Neogen), genérico, (Butler, IVX, Vedco); (Rx). Aprobado para su uso en equinos, caninos y felinos.

Tiamina, clorhidrato de (suplemento dietético): 8200 mg/450 g; *Horse Care Durvit B-1 Crumbles*® (Durvet); (producto de venta libre). Autorizado para su uso en equinos.

Tiamina, clorhidrato de (suplemento): 500 mg/30 g en envases de 675 g, 1,8 kg y 9 kg; *Thia-Dex*® (Neogen), *Vitamina B-1 Powder*® (AHC); (producto de venta libre). Autorizado para su uso en caninos y equinos.

Hay varias preparaciones con vitamina del complejo B disponibles, que también pueden incluir tiamina.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tiamina (tabletas): 50 mg, 100 mg y 250 mg; genérico; (producto de venta libre).

Tiamina (tabletas con cubierta entérica): 20 mg; *Thiamilate*® (Tyson); (producto de venta libre).

Tiamina, clorhidrato de (inyectable): 100 mg/ml en frascos multidosis de 1 ml y 2 ml, y *Tubex* de 2 ml; genérico; (Rx).

TIAMULINA

Denagard®

ANTIBIÓTICO DITERPINA

Consideraciones al recetar

- ▶ Antibiótico utilizado principalmente en cerdos.
- ▶ Contraindicaciones: acceso a alimentos que contienen ionóforos poliéter (por ej., monensina, lasalocida, narasina o salinomicina); cerdos de más de 112 kg.
- ▶ Efectos adversos: poco probables.
- ▶ Tiempos de retiro variables, en función de la dosis.

Usos/Indicaciones

La tiamulina está aprobada para su uso en porcinos en el tratamiento de la neumonía causada por cepas susceptibles de *Haemophilus pleuropneumoniae* y para la disentería causada por *Treponema hyodysenteriae*. Como aditivo en el alimento, puede ser usado para incrementar la ganancia de peso en los porcinos.

Farmacología/Acciones

Por lo general, la tiamulina es un antibiótico bacteriostático pero puede ser bactericida en concentraciones muy altas contra microorganismos susceptibles. La droga actúa uniéndose a la subunidad ribosomal 50S e inhibe, así, la síntesis de las proteínas bacterianas.

La tiamulina tiene buena actividad contra muchos cocos grampositivos, que incluyen la mayoría de los estafilococos y estreptococos (no del grupo D). También tiene buena actividad contra *Mycoplasma* y espiroquetas. Con la excepción de *Haemophilus* spp y algunas cepas de *E. coli* y *Klebsiella*, la actividad de la droga es bastante escasa contra los microorganismos gramnegativos.

Farmacocinética

La tiamulina es bien absorbida cuando se da por vía oral en el porcino. Aproximadamente, el 85% de la dosis se absorbe, y los niveles máximos se producen entre las 2-4 horas después de una sola toma oral. La tiamulina parece ser bien distribuida, y se encuentran altos niveles en los pulmones.

La tiamulina es extensamente metabolizada a más de 20 metabolitos, algunos con actividad antibacteriana. Aproximadamente, el 30% de estos metabolitos se excretan en la orina, mientras que el resto se eliminan por las heces.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La tiamulina no debe ser administrada en animales con acceso a alimentos que contienen ionóforos poliéter (por ej., monensina, lasalocida, narasina o salinomicina), porque pueden producirse reacciones adversas. No utilizar en porcinos de más de 112 kg.

Seguridad en reproducción y lactancia

Los estudios sobre teratogenicidad llevados a cabo en roedores no mostraron efectos teratogénicos a dosis de hasta 300 mg/kg. El fabricante concluyó que la droga no es tumorigénica, carcinogénica, teratogénica o mutagénica.

Efectos adversos

Los efectos adversos que se producen con esta droga a las dosis usuales se consideran poco probables. Rara vez, se ha observado eritema, principalmente sobre la zona del jamón y la parte inferior del cuerpo. Se recomienda suspender la medicación, dar agua limpia para beber y lavar a manguerazos las áreas involucradas o movilizar a los animales afectados a corrales limpios.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Las sobredosis orales en porcinos pueden causar salivación transitoria, vómitos y depresión del SNC (efecto calmante). Suspender la administración de la droga y realizar un tratamiento sintomático y de sostén, según sea necesario.

Interacciones medicamentosas

- IONÓFOROS POLIÉTER (por ej., monensina, lasalocida, narasina o salinomicina). La tiamulina no debe administrarse en animales con acceso a alimentos que contienen ionóforos poliéter, ya que pueden producirse efectos adversos.
- LINCOSAMIDAS, MACRÓLIDOS (por ej., clindamicina, lincomicina, eritromicina, tilosina). Aunque no está confirmado con esta droga, el uso concomitante con otros antibióticos que se unen al ribosoma 50S podría conducir a la disminución de la eficacia por competencia en el sitio de acción.

Posologías

PORCINOS:

- a) Para la disentería porcina: 7,7 mg/kg oral por día en el agua de bebida, durante 5 días. Véanse las instrucciones en el prospecto del producto para efectuar la dilución (Prospecto del producto; Denagard® Liquid Concentrate).
- b) Para la neumonía porcina: 23,1 mg/kg, oral, por día en el agua de bebida, durante 5 días. Véanse las instrucciones del prospecto del producto para efectuar la dilución (Prospecto del producto; *Denagard*® *Liquid Concentrate*).
- c) Para usar como premezcla medicada: véanse las instrucciones en el prospecto del producto.

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

- Preparar el agua medicada todos los días.
- Evitar el contacto con la piel o las membranas mucosas, ya que puede producirse irritación.

Química/Sinónimos

La tiamulina, un antibiótico semisintético de la clase diterpeno derivado de la pleuromulina, está disponible en el comercio para uso oral como una sal de fumarato hidrogenada. Se presenta como un polvo cristalino de color blanco a amarillo. Aproximadamente, 60 mg de la droga son solubles en 1 ml de agua.

La tiamulina también puede ser conocida como: 81723-hfu, SQ-14055, SQ-22947 (fumarato de tiamulina) y *Denagard*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Proteger de la humedad; almacenar en un lugar seco. En los paquetes no abiertos, el polvo es estable por un lapso de hasta 5 años. Las soluciones deben ser preparadas a diario, cuando se usan en forma clínica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Tiamulina (premezcla medicada): 10 g/450 g en bolsas de 15,75 kg, Aprobado para su uso en porcinos que no pesen más de 112 kg. El tiempo de retiro previo a faena usando 35 g/1000 kg es de 2 días y con el uso de 200 g/1000 kg es de 7 días. *Denagard® 10* (Novartis); (producto de venta libre).

Tiamulina (solución): como fumarato hidrogenado de tiamulina al 12,3% en base acuosa, en envases de 950 ml. Aprobado para su uso en porcinos. Tiempo de retiro previo a faena = a una dosis de 3,5 mg/450 g = 3 días; a 10,5 mg/450 g = 7 días. *Denagard® Liquid Concentrate* (Boehringer Ingelheim); *Amtech® Tiamulin Liquid Concentrate* (IVX); (producto de venta libre).

Tiamulina (polvo soluble): 45% en paquetes de 65 g (29,1 g de tiamulina por paquete). Aprobado para su uso en porcinos. Tiempo de retiro previo a faena: con una dosis de 3,5 mg/450 g = 3 días; con 10,5 mg/450 g = 7 días. *Denagard® Liquid Concentrate* (Boehringer Ingelheim); *Amtech® Tiamulin Soluble Antibiotic* (IVX); (producto de venta libre).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

TICARCILINA DISÓDICA

Ticar®

PENICILINA DE ESPECTRO EXTENDIDO PARA USO PARENTERAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Penicilina antipseudomonal parenteral.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida (a menos que no haya otras opciones).
- ▶ Efectos adversos: posible hipersensibilidad; dosis muy altas pueden causar efectos neurológicos centrales. Podría causar sangrado.
- ▶ El tratamiento es relativamente costoso.

Usos/Indicaciones

Un producto de ticarcilina disódica fue aprobado para uso intrauterino en equinos para el tratamiento de la endometritis causada por estreptococos beta hemolíticos, pero al parecer ya no está más disponible en el comercio.

La ticarcilina disódica inyectable se usa en las especies veterinarias para el tratamiento de las infecciones sistémicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, a menudo en combinación con un aminoglucósido apropiado. Cuando se compara con la carbenicilina, la ticarcilina es casi 2 veces más potente (en función del peso) en el tratamiento contra *Pseudomonas* susceptibles. Puede ocurrir sinergismo contra algunas cepas de *Pseudomonas* cuando se usa en combinación con aminoglucósidos, pero también puede ocurrir la inactivación in vitro de estos últimos (véase Interacciones medicamentosas), si las drogas se mezclan físicamente o en pacientes con grave insuficiencia renal.

La ticarcilina (sola o con clavulanato) ha sido empleada en una variedad de compuestos preparados para uso ótico.

Farmacología/Acciones

Por lo general, las penicilinas son bactericidas contra las bacterias susceptibles y actúan inhibiendo la síntesis de mucopéptidos de la pared celular lo que da lugar a una barrera defectuosa y a un esferoplasto osmóticamente inestable. El mecanismo exacto para este efecto no ha sido determinado en forma definitiva, pero se ha demostrado que los anitibióticos beta-lactámicos se unen dentro de

la membrana citoplasmática bacteriana a varias enzimas (carboxipeptidasas, transpeptidasas, endopeptidasas), que están involucradas en la síntesis de la pared celular. Las diferentes afinidades que presentan los distintos antibióticos beta-lactámicos por estas enzimas (también conocidas como proteínas de unión a las penicilinas) ayudan a explicar los diferentes espectros de actividad de las drogas, que no se deben a la influencia de las beta-lactamasas. Al igual que otros antibióticos beta-lactámicos, las penicilinas suelen ser consideradas más efectivas contra las bacterias en crecimiento activo.

Las penicilinas de espectro extendido, algunas veces denominadas penicilinas antipseudomonales, incluyen tanto las alfa-carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) como las acilaminopenicilinas (piperacilina, azlocilina y mezlocilina). Estos agentes tienen espectros similares de actividad a las aminopenicilinas, pero con actividad adicional contra varios microorganismos gramnegativos de la familia Enterobacteriaceae, que incluyen muchas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Al igual que las aminopenicilinas, estos agentes son susceptibles a la inactivación por las beta-lactamasas.

Farmacocinética

La ticarcilina no se absorbe de manera apreciable después de la administración oral y debe darse por vía parenteral para alcanzar niveles séricos terapéuticos. Cuando se administra por vía IM en las personas, la droga se absorbe con facilidad, y los niveles máximos se producen en 30-60 minutos después de la dosis. La biodisponibilidad en el equino luego de la administración IM es del 65%, aproximadamente.

Después de la inyección parenteral, la ticarcilina se distribuye en el líquido pleural, líquido intersticial, bilis, esputo y hueso. Al igual que otras penicilinas, los niveles en el líquido cefalorraquídeo son bajos en los pacientes con meninges normales (alrededor del 6% de los niveles séricos), pero aumentan (al 39% de los niveles séricos) cuando las meninges están inflamadas. El volumen de distribución es 0,34 L/kg en los caninos y 0,22-0,25 L/kg en los equinos. La droga tiene una afinidad por las proteínas séricas del 45-65% (en las personas.) Se piensa que la ticarcilina cruza la placenta y se encuentra en pequeñas cantidades en la leche. En los bovinos, los niveles en la leche mastítica son aproximadamente el doble de los encontrados en la leche normal, pero son demasiado bajos para tratar la mayoría de los microorganismos causales.

La ticarcilina se elimina, principalmente, por los riñones, tanto por secreción tubular como por filtración glomerular. La administración concurrente de probenecida puede enlentecer la eliminación y aumentar los niveles en sangre. En las personas, el 10-15% de la droga se metaboliza por hidrólisis a compuestos inactivos. La vida media en caninos y felinos es 45-80 minutos, y alrededor de 54 minutos en el equino. La depuración es de 4,3 ml/kg/minuto en el canino y 2,8-3,2 ml/kg/minuto en el equino.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las penicilinas están contraindicadas en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a esa clase de drogas. Debido a que puede haber reacción cruzada, usar las penicilinas con cuidado en aquellos pacientes en los que se ha documentado hipersensibilidad a otros antibióticos beta-lactámicos (por ej., cefalosporinas, cefamicinas, carbapenems).

La ticarcilina tiene cantidades significativas de sodio por cada gramo lo que puede causar desequilibrios electrolíticos cuando se usa en grandes dosis en los pacientes susceptibles.

Efectos adversos

Los efectos adversos de las penicilinas no suelen ser importantes y se presentan con una frecuencia relativamente baja.

Las reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la dosis pueden ocurrir con estos agentes y se pueden manifestar por erupciones, fiebre, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemias, linfadenopatía o anafilaxis completa. En las personas, se estima que hasta el 15% de los pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas también serán hipersensibles a las penicilinas. La incidencia de esta reactividad cruzada es desconocida en los pacientes veterinarios.

La neurotoxicidad (por ej., ataxia en los caninos) ha sido asociada con dosis muy altas o con el uso muy prolongado. Aunque las penicilinas no son consideradas hepatotóxicas, se ha documentado la elevación de las enzimas hepáticas. Otros efectos documentados en los caninos incluyen taquipnea, disnea, edema y taquicardia.

La ticarcilina ha sido implicada como causa de hemorragias en las personas; las ramificaciones en veterinaria de este posible efecto no son claras.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas cruzan la placenta y su uso seguro durante la gestación no ha sido establecido con firmeza. Sin embargo, no se han documentado problemas teratogénicos asociados con estas drogas; de todos modos, usarlas sólo cuando los beneficios posibles superan los riesgos. En las personas, la FDA clasifica esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la ticarcilina fue clasificada dentro del grupo A para su uso durante la gestación. (Probablemente segura. Aunque estudios específicos pueden no haber probado la seguridad de todas las drogas en caninos y felinos, no hay informes de efectos adversos en los animales de laboratorio ni en las mujeres.)

Aunque las penicilinas pueden distribuirse en la leche, es poco probable que el uso de la ticarcilina sea un punto a considerar en pacientes veterinarios en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En las personas, dosis muy altas de penicilinas dadas por vía parenteral, en especial en pacientes con enfermedad renal, han inducido efectos neurológicos centrales.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ticarcilina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ AMINOGLUCÓSIDOS (por ej., amikacina, gentamicina, tobramicina). Estudios in vitro han demostrado que las penicilinas pueden tener actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando se usan junto con aminoglucósidos; sin embargo, los antibióticos beta-lactámicos pueden inactivar estos últimos in vitro e in vivo en pacientes con insuficiencia renal o cuando las penicilinas se usan en dosis masivas. La amikacina se considera el aminoglucósido más resistente a esta inactivación.

- PROBENECIDA. Puede reducir la secreción tubular de la ticarcilina y mantener, de esta forma, niveles sistémicos más altos durante un período más prolongado.
- WARFARINA, HEPARINA. Como la ticarcilina ha sido implicada, aunque rara vez, como causa de hemorragias, usar con cautela en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes.

Consideraciones de laboratorio

- Análisis cuantitativo del aminoglucósido en suero. Como las penicilinas y otros beta-lactámicos pueden inactivar los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal o cuando las penicilinas se usan en dosis masivas), las concentraciones séricas de aminoglucósidos pueden estar falsamente disminuidas, si el paciente también recibe antibióticos beta-lactámicos y el suero se almacena antes de analizarse. Si se va a demorar la prueba, se recomienda congelar las muestras y, si es posible, tomarlas cuando el beta-lactámico está en su nivel más bajo.
- Prueba de la antiglobulina directa (Coombs). Pueden ocurrir resultados falsos positivos.
- Proteína urinaria. Puede haber resultados falsos positivos para la determinación de proteína en orina cuando se usan las pruebas del ácido sulfosalicílico y del hervor, la del ácido nítrico y la del ácido acético. Las tiras diagnósticas que usan el reactivo azul de bromofenol (por ej., MultiStix®) no parecen verse afectadas por los altos niveles de penicilinas en la orina.

Posologías

CANINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) Para las infecciones susceptibles (a la ticarcilina) que han demostrado ser resistentes a otros antibióticos menos costosos y más convenientes. Ticarcilina = 15-25 mg/kg como infusión IV durante 15 minutos, seguida por una infusión a ritmo constante de 7,5-15 mg/kg/hora (Trepanier, 1999).
- b) Para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, junto con un aminoglucósido: 50-75 mg/kg, IV o IM, cada 8 horas (Aucoin, 2002b).
- c) Para las infecciones sistémicas y de tejidos blandos: 15-25 mg/kg, IV, IM o SC, cada 6-8 horas, durante el tiempo que sea necesario.
 - Para la septicemia: 40-50 mg, IV o IM, cada 4-6 horas, durante el tiempo que sea necesario.
 - Para las infecciones sistémicas graves, difíciles de manejar: 100 mg/kg, IV, cada 6-8 horas, el tiempo que sea necesario (Greene, Hartmann y col., 2006).
- d) Como una solución ótica para el tratamiento adyuvante de las otitis causadas por *Pseudomonas*, usando ticarcilina: diluir de acuerdo con las instrucciones del fabricante hasta una concentración de 2 mg/ml y aplicar 5-10 gotas por cada oído cada 12 horas (Kwochka, 2003a).

FELINOS:

Para las infecciones susceptibles:

a) Para las infecciones susceptibles (a la ticarcilina) que demostraron ser resistentes a otros antibióticos menos costosos y más convenientes. Ticarcilina = 15-25 mg/kg como infusión IV durante 15 minutos, seguida de una infusión a ritmo constante de 7,5-15 mg/kg/hora (Trepanier, 1999).

- b) Para el tratamiento de las infecciones causadas por *Pseudo-monas aeruginosa*, junto con un aminoglucósido: 50-75 mg/kg, IV o IM, cada 8 horas (Aucoin, 2002b).
- c) Para las infecciones sistémicas y de tejidos blandos, causadas por *Pseudomonas*: 15-24 mg/kg, IV, IM o SC, cada 8 horas, el tiempo que sea necesario.
 - Para las infecciones sistémicas y bacteriemia por *Pseudomonas*: 40-50 mg/kg, IV, cada 6 horas durante el tiempo que sea necesario (Greene, Hartmann y col., 2006).

EQUINOS:

Para las infecciones sistémicas susceptibles:

- a) 22-44 mg/kg, IV, cada 6 horas (Bertone, 2003a).
- b) Potrillos: 40-60 mg/kg, IV o IM, cada 6-8 horas (Brumbaugh, 1999).
- c) Potrillos: 50 mg/kg, cada 6 horas, IV o IM (Furr, 1999). Para el tratamiento de la endometritis secundaria a bacterias susceptibles:
- a) 6 g intrauterinos por día durante 3 días, en el momento del estro. Reconstituir el frasco con 25 ml de agua estéril para inyección, USP o cloruro de sodio para inyección, USP. Una vez disuelto, se vuelve a diluir a un volumen total de 100-500 ml con agua estéril o solución salina normal estéril y se instila (mediante una técnica aséptica) dentro del útero (Prospecto del producto; *Ticillin®* - Beecham).

M AVES:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 200 mg/kg, IV o IM, 2 a 4 veces por día (Clubb, 1986).
- b) 200 mg/kg, IM o IV, cada 8 horas (Hoeffer, 1995).

Controles

■ Debido a que, por lo general, las penicilinas tienen toxicidad mínima asociada con su uso, el control de la eficacia es todo lo que usualmente se requiere, a menos que se desarrollen signos de toxicidad. Los niveles séricos y el control terapéutico de la droga no se efectúan como rutina con estos agentes.

Química/Sinónimos

La ticarcilina disódica, una alfa-carboxipenicilina, se presenta como un polvo higroscópico de color blanco a amarillo pálido o como pastel liofilizado, con un pK_a de 2,55 y 3,42. Más de 600 mg son solubles en 1 ml de agua. La potencia de la ticarcilina disódica se expresa en términos de ticarcilina y un gramo de disodio contiene no menos de 800 mg de ticarcilina anhidra. Un gramo del producto inyectable comercial contiene 5,2-6,5 mEq de sodio y después de la reconstitución tiene un pH de 6-8.

La ticarcilina disódica también puede ser conocida como: BRL-2288, ticarcillinum natricum, Aerugipen®, Tarcil®, Ticar®, Ticarpen®, Ticillin® o Triacilline®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo inyectable debe ser almacenado a temperaturas inferiores a 30 °C (temperatura ambiente o menos).

Si se guarda a temperatura ambiente después de la reconstitución, se pueden formar polímeros conjugados que pueden aumentar la probabilidad de desarrollo de reacciones de hipersensibilidad y, por lo tanto, muchos profesionales recomiendan refrigerar la solución o administrarla dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución. Desde el punto de vista de la potencia, la droga debe ser usada, por lo general, dentro de las 24 horas si se almacena a temperatura ambiente y dentro de las 72 horas si se refrigera, pero el fabricante da recomendaciones específicas sobre la estabilidad, según la concentración de la droga y la solución usada; véase el prospecto del producto. Las soluciones congeladas son estables durante al menos 30 días cuando se almacenan a -20 °C.

Las soluciones de ticarcilina disódica son físicamente compatibles con las siguientes soluciones y drogas: dextrosa al 5% en agua, solución de Ringer, solución lactada de Ringer, cloruro de sodio al 0,9%, agua estéril para inyección, aciclovir sódico, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de meperidina, succinato sódico de metilprednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de ranitidina, perfenacina y clorhidrato de verapamilo.

Las soluciones con ticarcilina disódica son físicamente incompatibles con los antibióticos aminoglucósidos; véase Interacciones medicamentosas en la monografía Penicilinas, información general para más detalles. La compatibilidad depende de factores tales como el pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar las referencias especializadas o con farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ticarcilina disódica (polvo para inyección): (contiene 5,2 mEq de sodio/g) en frascos de 3 g; *Ticar*® (GlaxoSmithKline); (Rx).

TICARCILINA DISÓDICA + CLAVULANATO DE POTASIO

Timentin®

PENICILINA DE ESPECTRO EXTENDIDO + INHIBIDOR DE LA BETA-LACTAMASA PARA USO PARENTERAL

Consideraciones al recetar

- Penicilina de acción extendida para uso parenteral, con un inhibidor de la beta-lactamasa; tiene aumentado el espectro de actividad cuando se compara con la ticarcilina como único agente, pero es más costosa.
- Usada para las infecciones sistémicas importantes y como una preparación para uso ótico para otitis causadas por Pseudomonas.
- ▶ Hay experiencia o investigación limitada en medicina veterinaria, pero parece ser bastante segura.
- ▶ Los pacientes con un significativo deterioro de la función renal o que reciben dosis muy altas pueden estar más predispuestos al desarrollo de alteraciones de la función plaquetaria (sangrado) o a efectos neurológicos centrales.

Usos/Indicaciones

La ticarcilina/clavulanato se emplea por vía sistémica para el tratamiento de infecciones graves, tales como sepsis o neumonías hospitalarias en caninos, felinos y equinos. Por el agregado de clavulanato, se puede obtener un aumento del espectro de actividad contra las bacterias productoras de beta-lactamasa. Esta combinación se emplea, algunas veces, para el tratamiento de la otitis por *Pseudomonas* en caninos.

Farmacología/Acciones

Véase la monografía Ticarcilina para información sobre esta droga. Por medio del agregado de clavulanato, la eficacia de la ticarcilina puede extenderse contra las cepas productoras de beta-lactamasa que, de otra forma, serían resistentes; dentro de estas bacterias se incluyen *E. coli, Pasteurella* spp, *Staphylococcus* spp, *Klebsiella y Proteus*. El ácido clavulánico actúa por unión competitiva e irreversible a las beta-lactamasas II, III, IV y V, y a las penicilinasas producidas por los estafilococos. Las beta-lactamasas tipo I, a menudo asociadas con *E. coli, Enterobacter y Pseudomonas*, no suelen ser inhibidas por el ácido clavulánico.

El ácido clavulánico tiene una débil actividad antibacteriana cuando se usa como único agente y, en la actualidad, está sólo disponible en combinaciones a dosis fijas con amoxicilina (oral) o ticarcilina (parenteral). A diferencia del sulbactam o el tazobactam, el ácido clavulánico (clavulanato) puede inducir beta-lactamasas cromosómicas.

Puede ocurrir sinergismo contra *Pseudomonas aeruginosa* cuando se usa junto con un aminoglucósido, pero las drogas no deben ser mezcladas (véase Interacciones medicamentosas).

Farmacocinética

La farmacocinética de la ticarcilina está presentada en la monografía correspondiente a esta droga. No hay evidencias que sugieran que el agregado de ácido clavulánico altere la farmacocinética de la ticarcilina.

El ácido clavulánico tiene un volumen de distribución aparente de 0,32 L/kg en los caninos y se distribuye (con la ticarcilina) en pulmones, líquido pleural y líquido peritoneal. Se encuentran bajas concentraciones de ambas drogas en la saliva, esputo y líquido cefalorraquídeo (con meninges no inflamadas). Concentraciones más altas en el líquido cefalorraquídeo serán esperables cuando las meninges estén inflamadas, pero es cuestionable si se alcanzan niveles terapéuticos. El ácido clavulánico se une a las proteínas en un 13% en en el suero del canino. Es extensamente metabolizado en el canino (y en la rata), principalmente a 1-amino-4-hidroxibután-2-clavulánico. Se desconoce si este compuesto posee alguna actividad inhibidora de la beta-lactamasa. El ácido clavulánico también se excreta sin cambios por la orina a través de la filtración glomerular. En los caninos, el 34-52% de una dosis se excreta por la orina como droga sin cambios y metabolitos, 25-27% por las heces y 16-33% por el aire respirado. La vida media de eliminación para el ácido clavulánico en los caninos es más rápida que para la ticarcilina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No usar este medicamento en pacientes en los que se han documentado reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas u otros beta-lactámicos.

Puede ser necesario efectuar ajustes de la dosis en los pacientes con significativo deterioro de la función renal.

Efectos adversos

Aunque la experiencia clínica en los pacientes veterinarios es limitada, este medicamento parece ser bien tolerado, y pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. En las personas, las altas dosis (en particular en los pacientes con insuficiencia renal) han causado

disfunción plaquetaria y sangrado, y también efectos neurológicos centrales (dolor de cabeza, mareo, alucinaciones, convulsiones). La administración intramuscular puede causar dolor, pero la reconstitución con lidocaína al 1% (véase Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad) puede aliviar este efecto. La irritación local de las venas después de la administración IV es una posibilidad y mejor evitada por medio del uso del producto diluido y administrado en un tiempo no inferior a los 30 minutos.

Pueden ocurrir diarrea o colitis asociadas con antibióticos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Las penicilinas han demostrado cruzar la placenta, y el uso seguro durante la gestación no ha sido establecido con firmeza, pero no se han documentado problemas teratogénicos asociados con esta droga; sin embargo, sólo debe usarse cuando los posibles beneficios superan los riesgos. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Aunque las penicilinas pueden distribuirse hacia la leche, es poco probable que la ticarcilina/clavulanato sea de interés clínico en los pacientes veterinarios lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Es improbable que una sola sobredosis inadvertida cause una morbilidad significativa. En las personas, dosis muy altas de penicilinas (como la ticarcilina) por vía parenteral, en especial en pacientes con enfermedad renal, han inducido efectos neurológicos centrales (alucinaciones, dolores de cabeza, convulsiones) y alteraciones en la función plaquetaria (sangrado).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben ticarcilina/clavulanato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS (por ej., amikacina, gentamicina, tobramicina). Estudios in vitro han demostrado que las penicilinas pueden tener actividad sinérgica o aditiva contra ciertas bacterias cuando se usan junto con aminoglucósidos. Sin embargo, los antibióticos beta-lactámicos pueden inactivar los aminoglucósidos in vitro e in vivo en pacientes con insuficiencia renal o cuando las penicilinas se usan en dosis masivas. La amikacina se considera el aminoglucósido más resistente a esta inactivación.
- PROBENECIDA. Puede reducir la secreción tubular renal de la ticarcilina, y mantener así niveles sistémicos más altos durante un período más prolongado; no afecta la eliminación del clavulanato.
- WARFARINA, HEPARINA. Como la ticarcilina ha sido implicada, rara vez, como causa de sangrado, usar con cautela en pacientes que reciben terapia anticoagulante.

Consideraciones de laboratorio

Análisis cuantitativo del aminoglucósido en suero. Como las penicilinas y otros beta lactámicos pueden inactivar los aminoglucósidos in vitro (e in vivo en pacientes con insuficiencia renal o cuando las penicilinas se usan en dosis masivas), las concentraciones séricas de aminoglucósidos pueden estar falsamente dis-

minuidas, si el paciente también recibe antibióticos beta-lactámicos y el suero se almacena antes de analizarse. Si se va a demorar la determinación de la prueba, se recomienda congelar las muestras y, si es posible, tomarlas cuando el beta-lactámico está en su nivel más bajo.

- PRUEBA DE LA ANTIGLOBULINA DIRECTA (Coombs). Pueden ocurrir resultados falsos positivos.
- PROTEÍNA URINARIA. Puede haber resultados falsos positivos para la determinación de proteína en orina cuando se usan las pruebas del ácido sulfosalicílico y del hervor, la del ácido nítrico y la del ácido acético. Las tiras diagnósticas que usan el reactivo azul de bromofenol (por ej., MultiStix®) no parecen verse afectadas por los altos niveles de penicilinas en la orina.

Posologías

Nota: a menos que se indique otra cosa, esta combinación se dosifica sobre la base del contenido de ticarcilina.

CANINOS:

- a) Para sepsis: 40-50 mg/kg cada 6-8 horas, IV (Hardie, 2000).
- b) 15-50 mg/kg cada 6-8 horas, IV, IM o SC (Lappin, 2003c). Para la sepsis o bacteriemia causada por *Pseudomonas*: 20-50 mg/kg, IV, cada 6-8 horas (Greene, Hartmann y col., 2006).
- c) Como una solución ótica para el tratamiento adyuvante de las otitis causadas por *Pseudomonas*, usando ticarcilina/ácido clavulánico (*Timentin®*); diluir según las instrucciones del fabricante; luego extraer en alícuotas de 2 ml y congelar. Descongelar y usar cada alícuota, a 0,5 ml en cada oído, 2 veces por día (White, 2003c).

FELINOS:

- a) Para la sepsis: 40-50 mg/kg cada 6-8 horas, IV (Hardie, 2000).
- b) Para la sepsis/bacteriemia por *Pseudomonas*: 40 mg/kg, IV, cada 6 horas (Greene, Hartmann y col., 2006).
- c) 50 mg/kg, IV o IM, 4 veces por día; puede necesitarse una dosificación más frecuente o una infusión a velocidad constante para las infecciones causadas por *Pseudomonas* resistentes (Trepanier, 1999).
- d) 15-50 mg/kg cada 6-8 horas, IV, IM o SC (Lappin, 2003c).

EQUINOS:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 50 mg/kg, IV, cada 6 horas (Bertone, 2003a).
- b) Potrillos (septicemia neonatal): 40-60 mg/kg, IV o IM, cada 8 horas (Paradis, 2003).
- c) Potrillos: 50 mg/kg, IV o IM, cada 6-8 horas (Brumbaugh, 1999).

Controles

- Eficacia para la infección tratada (recuento leucocitario, signos clínicos, etc.).
- La determinación de los niveles séricos y el control terapéutico de la droga no se realizan como rutina con este agente.

Información al cliente

- Limitada experiencia en medicina veterinaria cuando se emplea por vía sistémica.
- Es más apta para ser usada en pacientes internados.

Química/Sinónimos

La ticarcilina disódica, una alfa-carboxipenicilina, se presenta co-

mo un polvo higroscópico de color blanco a amarillo pálido o como pastel liofilizado, con un p K_a de 2,55 y 3,42. Más de 60 mg son solubles en 1 ml de agua. La potencia de la ticarcilina disódica se expresa en términos de ticarcilina y un gramo de disodio contiene no menos de 800 mg de ticarcilina anhidra. Un gramo del producto comercial inyectable contiene 5,2-6,5 mEq de sodio.

El clavulanato de potasio, un inhibidor de la beta-lactamasa, se presenta como un polvo cristalino blanquecino con un pK_a de 2,7 (como el ácido), y es muy soluble en agua y poco soluble en alcohol a temperatura ambiente. Aunque está disponible en el comercio como una sal de potasio, la potencia se expresa en términos de ácido clavulánico.

La ticarcilina disódica también puede ser conocida como: BRL-2288 o ticarcillinum natricum. El clavulanato de potasio también puede ser conocido por los siguientes sinónimos: ácido clavulánico, BRL-14151K o kalii clavulanas. Los nombres comerciales internacionales para la combinación ticarcilina/clavulanato incluyen el *Timentin®* y *Claventin®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Los frascos no usados deben ser almacenados a temperatura ambiente (por debajo de los 24 °C).

El oscurecimiento del polvo estéril o de la solución indica degradación o pérdida de potencia del clavulanato.

Para uso IM, reconstituir con 2 ml de agua estéril para inyección, cloruro de sodio para inyección o lidocaína al 1% (sin epinefrina) 1 g de ticarcilina. Cada ml de la solución resultante contendrá, aproximadamente, 385 mg de ticarcilina/ml (1g/2,6 ml). Para las personas, se recomienda aplicar las inyecciones IM en un músculo grande y no administrar más de 1 g (2,6 ml) IM por cada sitio de inyección.

Para uso IV, reconstituir el frasco de 3,1 g con 13 ml de cloruro de sodio inyectable, dextrosa al 5% en agua o solución lactada de Ringer. La solución resultante contendrá, aproximadamente, 200 mg de ticarcilina/ml. Si se administra IV a esta concentración, dar lo más lento posible. Lo ideal es volver a diluir el producto hasta llegar a una concentración de 10-100 mg (de ticarcilina)/ ml en un diluyente apto (por ej., solución salina normal, solución lactada de Ringer o dextrosa al 5% en agua). Las concentraciones de 50 mg/ml o menos causarán menos irritación venosa; la solución debe administrarse lo más lento posible (en no menos de 30 minutos).

Cuando los frascos se reconstituyen (como fue antes descrito) a 200 mg/ml, la solución resultante es estable durante 6 horas a temperatura ambiente y 72 horas cuando es refrigerada. La estabilidad de las soluciones diluidas para infusión IV (10-100 mg/ml) es:

DILUYENTE	TEMPERATURA	REFRIGERADA	CONGELADA
	AMBIENTE		
Salina normal	24 horas	7 días	30 días
Dextrosa al 5% en agua	24 horas	3 días	7 días
Solución lactada de Ringer	24 horas	7 días	30 días

Todas las soluciones descongeladas deben ser usadas dentro de las 8 horas y no deben volver a ser congeladas.

La ticarcilina/clavulanato no debe ser mezclada con aminoglucósidos (por ej., gentamicina, amikacina) y puede no ser compatible cuando es infundida por un conector en Y con soluciones que contienen anfotericina B colesteril sulfato complejo, acitromicina o vancomicina. Las drogas compatibles a través de un conector en Y incluyen (lista parcial): propofol, dexmetomidina, cefepima, diltiazem, clorhidrato de doxorrubicina en liposomas, etopósido, famotidina, fluconazol, heparina sódica, hetalmidón, insulina regular, meperidina, sulfato de morfina y ondansetrón.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ticarcilina disódica (polvo para inyección, que contiene 4,75 mEq de sodio/g) y clavulanato de potasio (que contiene 0,15 mEq de potasio/g): 3 g de ticarcilina y 0,1 g de ácido clavulánico, en frascos, frascos para infusión y frascos ADD-Vantage de 3,1 g, y envases a granel (hospitalarios) de 31 g; *Timentin*® (GlaxoSmith Kline); (Rx).

Ticarcilina (polvo para inyección, que contiene 18,7 mEq de sodio/100ml) y clavulanato de potasio (contiene 0,5 mEq de potasio/100 ml): 3 g de ticarcilina y 0,1 g de ácido clavulánico/100 ml en envases de plástico Galaxy de 100 ml, premezclados congelados; *Timentin*® (GlaxoSmithKline); (Rx).

TILETAMINA, CLORHIDRATO DE + ZOLAZEPAM, CLORHIDRATO DE

Telazol®

ANESTÉSICO/TRANQUILIZANTE PARA USO INYECTABLE

Consideraciones al recetar

- ▶ Combinación de anestésico/tranquilizante inyectable, similar a la combinación ketamina/diazepam.
- Contraindicaciones: enfermedad pancreática, conejos, enfermedad cardíaca grave, cesárea o enfermedad pulmonar.
- Cuidado: enfermedad renal, felinos exóticos grandes (evitar su uso).
- ▶ Proteger los ojos del paciente después de su empleo.
- ▶ Puede necesitarse reducir las dosis en animales gerontes, debilitados o con disfunción renal.
- ▶ Efectos adversos: depresión respiratoria, dolor después de la inyección IM, movimientos atetoides, taquicardia (en especial perros), vómitos durante una emergencia, excesiva salivación y secreciones bronquiales/traqueales, apnea transitoria, vocalización, recuperación errática y/o prolongada, contracciones musculares involuntarias, hipertonía, cianosis, paro cardíaco, edema pulmonar, rigidez muscular, e hipertensión o hipotensión.
- ▶ Controlar la temperatura corporal (puede causar hipotermia).
- ▶ Sustancia controlada clase III.

Usos/Indicaciones

El *Telazol*® está indicado para la sujeción o anestesia combinada con relajación muscular en felinos, y para la sujeción y procedimientos menores de corta duración (aproximadamente, 30 minutos) que requieren analgesia leve a moderada en caninos. Aunque no está oficialmente aprobado, ha sido usado también en equinos y en muchas especies exóticas y salvajes.

Farmacología/Acciones

En los felinos, la tiletamina disminuye la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea después de las inyecciones IM. Su efecto sobre la actividad respiratoria es controvertido y, hasta que estos efectos sean clarificados, se debe mantener un estrecho control de la función respiratoria. La farmacología de esta combinación es similar a la de la ketamina y el diazepam; para más información, véanse las monografías de estos agentes.

Farmacocinética

Hay poca información disponible para estos agentes. El inicio de acción puede ser variable y muy rápido; los animales deben ser observados con cuidado después de ser inyectados.

En los felinos, el inicio de la acción se produce en 1-7 minutos después de la inyección IM. La duración de la anestesia depende de la dosis pero, en la mayoría de los casos, es de 0,33-1 hora en efecto máximo. Esto sería 3 veces la duración de la anestesia de la ketamina. La duración del efecto del zolazepam es más prolongada que la de la tiletamina, por lo que hay un mayor grado de tranquilización que de anestesia durante el período de recuperación. Los tiempos de recuperación varían desde 1 hora hasta 5,5 horas.

En los caninos, el inicio de acción después de la inyección IM promedia los 7,5 minutos. La duración promedio de la anestesia quirúrgica es de unos 27 minutos, con tiempos de recuperación que promedian, aproximadamente, las 4 horas. La duración del efecto de la tiletamina es más prolongada que la del zolazepam, por lo que el efecto tranquilizante es más corto que el anestésico. En los caninos, menos del 4% de la droga se excreta sin cambios por orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El *Telazol*® está contraindicado en los animales con enfermedad pancreática, o grave enfermedad cardíaca o pulmonar. Los animales con enfermedad renal pueden mostrar una prolongación de los efectos anestésicos o del tiempo de recuperación. Debido a que el *Telazol*® puede causar hipotermia, los animales susceptibles (pequeña superficie corporal, baja temperatura ambiente) deben ser controlados con cuidado, y suplementar calor si fuese necesario. Al igual que la ketamina, el *Telazol*® no anula los reflejos auricular, palpebral, pedal, laríngeo y faríngeo, y su empleo como único agente puede no ser adecuado, si se va a realizar una cirugía en estas áreas.

Esta droga está contraindicada en conejos, debido a su toxicidad renal.

El uso del *Telazol*® debe ser evitado, en general, en los felinos exóticos grandes (contraindicado en tigres), ya que puede causar convulsiones, anormalidades neurológicas permanentes o muerte.

Los ojos de los felinos se mantienen abiertos después de haber administrado *Telazol®* por lo que deben ser protegidos, colocando un lubricante oftálmico (por ej., *Lacrilube®*) para evitar una excesiva desecación de la córnea. Los felinos no toleran bien el tubo endotraqueal con este agente.

Puede ser necesario reducir las dosis en animales gerontes, debilitados o con disfunción renal.

Efectos adversos

La depresión respiratoria es una posibilidad definida, en especial con altas dosis. Puede ocurrir apnea; observar al animal con cuidado. Se ha observado dolor después de la inyección IM (en especial en los felinos), lo que puede ser el resultado del bajo pH de la solución. Pueden producirse movimientos atetoides (sucesión constante de movimientos, lentos e involuntarios, de contorsión, flexión, extensión, pronación, etc.); no dar droga adicional en un intento por disminuir estas acciones. Grandes dosis por vía SC o IM versus pequeñas dosis por vía IV pueden producir recuperaciones más prolongadas y violentas.

En los caninos, la taquicardia puede ser un efecto común y dura unos 30 minutos. Se ha comunicado una anestesia insuficiente después de administrar las dosis recomendadas.

El *Telazol*® ha sido implicado como causa de nefrosis en lagomorfos (conejos/liebres) y, por lo general, no se recomienda su uso en estas especies.

Otros efectos mencionados por el fabricante incluyen: vómitos durante emergencias, excesiva salivación y secreciones bronquiales/traqueales (si no se administra atropina de antemano), apnea transitoria, vocalización, recuperación errática y/o prolongada, contracciones musculares involuntarias, hipertonía, cianosis, paro cardíaco, edema pulmonar, rigidez muscular, e hiper o hipotensión.

Seguridad en reproducción y lactancia

El *Telazol*® cruza la placenta y puede causar depresión respiratoria en los recién nacidos; el fabricante menciona que su uso en cesáreas está contraindicado. El potencial teratogénico de la droga es desconocido, y no se recomienda su uso durante cualquier estadio de la preñez.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El fabricante menciona un margen de seguridad de 2 veces para los caninos y 4,5 veces para los felinos. Un estudio preliminar en caninos (Hatch y col., 1988) sugiere que el doxapram a 5,5 mg/kg estimulará la respiración y el despertar después del uso del *Telazol®*. Ante sobredosis masivas, se sugiere ventilación bajo asistencia mecánica (si es necesario) y el tratamiento sintomático y de sostén de otros signos clínicos que pueden presentarse.

Interacciones medicamentosas

Hay poca información específica disponible sobre las interacciones medicamentosas con este producto.

- ANESTÉSICOS INHALATORIOS. Puede ser necesario reducir la dosis con el uso concomitante de *Telazol*®.
- BARBITÚRICOS. Puede ser necesario reducir la dosis cuando se usan junto con *Telazol*®.
- CLORANFENICOL. En los caninos, al parecer el cloranfenicol no tiene efecto sobre los tiempos de recuperación con el *Telazol*® pero en los felinos, la anestesia se prolonga en unos 30 minutos en promedio.
- FENOTIACINAS. Pueden causar aumento de la depresión respiratoria y cardíaca.

Posibles interacciones adicionales con compuestos relacionados, ketamina y midazolam.

Ketamina:

- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES (por ej., succinilcolina y tubocurarina). Pueden causar aumento o prolongación de la depresión respiratoria.
- HORMONAS TIROIDEAS. Cuando se dieron junto con ketamina,

las hormonas tiroideas provocaron hipertensión y taquicardia en las personas; los beta-bloqueantes (por ej., **propranolot**) pueden ser de beneficio para el tratamiento de estos efectos.

Midazolam:

- ANESTÉSICOS INHALATORIOS. El midazolam puede disminuir las dosis requeridas.
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, itraconazol, fluconazol).

 Pueden aumentar los niveles de midazolam.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (diltiazem, verapamilo). Pueden aumentar los niveles de midazolam.
- CIMETIDINA. Puede aumentar los niveles de midazolam.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Pueden aumentar los riesgos de depresión respiratoria.
- MACRÓLIDOS (eritromicina, claritromicina). Pueden aumentar los niveles de midazolam.
- OPIÁCEOS. Pueden aumentar los efectos hipnóticos del midazolam, y se ha documentado la presentación de hipotensión cuando se usan junto con meperidina.
- FENOBARBITAL. Puede disminuir los niveles máximos y el área bajo la curva del midazolam.
- RIFAMPINA. Puede disminuir el nivel máximo y el área bajo la curva del midazolam
- TIOPENTAL. El midazolam puede disminuir las dosis requeridas.

Posologías

CANINOS:

- a) Con propósitos diagnósticos: 6,6-9,9 mg/kg, IM.
 - Para procedimientos menores de corta duración: 9,9-13,2 mg/kg, IM.
 - Si se necesitan dosis suplementarias, dar dosis menores a la inicial, y la dosis total no deberá ser superior a 26,4 mg/kg. Se debe usar atropina a 0,04 mg/kg en forma concurrente para controlar la hipersalivación (Prospecto del producto; *Telazol*® Robins).
- b) Basándose en la combinación de las drogas: 3-10 mg/kg, IM o SC, o 2-5 mg/kg, IV (Mama, 2002a).

FELINOS:

- a) 9,7-11,9 mg/kg, IM, para procedimientos tales como odontología, tratamientos de abscesos, extracción de cuerpos extraños, etc. Para procedimientos que requieren niveles leves a moderados de analgesia (laceraciones, castración, etc.) usar 10,6-12,5 mg/kg, IM.
 - Para ovariohisterectomía y oniquectomía: 14,3-15,8 mg/kg, IM. Si es necesario usar dosis suplementarias, dar dosis inferiores a la inicial, y la dosis total no debe ser superior a 72 mg/kg.
 - Se debe dar atropina (0,04 mg/kg) en forma concurrente para controlar la hipersalivación (Prospecto del producto; *Telazol*® Robins).
- b) Basándose en la combinación de drogas: 3-10 mg/kg, IM o SC, o 2-5 mg/kg, IV (Mama, 2002a).

RUMIANTES:

Como agente inductor en bovinos, llamas/alpacas, caprinos y

a) Xilacina 0,05-0,1 mg/kg, IV o IM; luego, Telazol®, 2-4 mg/kg, IV (IM). Cuidado: la xilacina puede causar una grave hipoxemia y edema pulmonar en las ovejas (Haskell, 2005a).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Para sujeción química:

- a) Gerbos: 20 mg/kg, intraperitoneal (en combinación con xilacina, 10 mg/kg) (Huerkamp, 1995).
- b) Ratones: 80-100 mg/kg, IM.

Ratas: 20-60 mg/kg, IM.

Hámsteres/gerbos: 20-80 mg/kg, IM.

Cobayos: 10-80 mg/kg, IM.

Conejos (no recomendado) (Burke, 1999).

c) Chinchillas: 20-40 mg/kg, IM.

Hámsteres: 50-80 mg/kg, intraperitoneal, para inmobilización/anestesia.

Gerbos: 10-30 mg/kg, intraperitoneal.

Ratones: 80 mg/kg, intraperitoneal (para inmovilización). Ratas: 40 mg/kg, intraperitoneal (para anestesia superficial). Cobayos: 40-60 mg/kg, IM, para inmovilización (Adamcak y Otten, 2000).

HURONES:

Como sedante/analgésico:

- a) 22 mg/kg, IM, combinados con glicopirrolato (0,01 mg/kg, IM). Inicio rápido, pero recuperación lenta y violenta (3-4 horas) (Finkler, 1999).
- b) Telazol® solo: 22 mg/kg, IM.

Telazol® (1,5 mg/kg) + xilacina (1,5 mg/kg), IM; puede revertirse la xilacina con yohimbina (0,05 mg/kg, IM).

Telazol (1,5 mg/kg) + xilacina (1,5 mg/kg) + butorfanol (0,2 mg/kg), IM; puede revertirse la xilacina con yohimbina (0,05 mg/kg, IM) (Williams, 2000).

■ EQUINOS: (Nota: Droga clase 2 ARCI UCGFS)

a) Xilacina (1,1 mg/kg, IV), 5 minutos antes del *Telazol*® a 1,65-2,2 mg/kg, IV (Hubbell, Bednarski y Muir, 1989).

■ ESPECIES EXÓTICAS:

- a) En el artículo de E. Schobert (titulado "Telazol® Use in Wild and Exotic Animals" en el número de Octubre de 1987 de Veterinary Medicine) hay una extensa lista de dosis sugeridas.
- b) Para mamíferos carnívoros (no tigres): 2-4 mg/ml suelen proveer una adecuada sujeción (Suedmeyer, 2003).

REPTILES:

- a) Grandes serpientes: 3 mg/kg, IM, para facilitar el manejo y anestesia. Administrar 30-45 minutos antes del manejo. La sedación puede persistir durante un lapso de hasta 48 horas. Puede también ser usada en cocodrilos a 4-8 mg/kg (Heard, 1999).
- b) 3-10 mg/kg, IM. Los lagartos y las serpientes pueden tratarse la mayoría de las veces, con el extremo inferior del rango de dosis, y los quelonios pueden requerir el extremo superior. Si la sedación es inadecuada, se puede incrementar hasta la dosis máxima. Mantener un estrecho control por posible apnea, y administrar sostén ventilatorio, si es necesario (Innis, 2003).
- c) Hay significativas diferencias entre especies y entre pacientes con respecto a la efectividad. A dosis bajas (4-10 mg/kg) la sedación puede ser suficiente para algunos procedimientos (venipuntura, lavaje gástrico, intubación para anestesia inhalatoria). A las dosis superiores (15-40 mg/kg), la recuperación puede ser muy prolongada. Se sugiere comenzar

con 7-15 mg/kg cuando esta droga se usa en los primeros casos de su experiencia con reptiles (¡y con sus propias mascotas primero!), y luego ir aumentando la dosis según sea necesario (Funk, 2002).

AVES:

a) Rátidas: 5 mg/kg, IM o IV (Jenson, 1998).

Controles

- Niveles de anestesia/analgesia.
- Función respiratoria; estado cardiovascular (ritmo, frecuencia, presión sanguínea, si es posible).
- Controlar los ojos para evitar la desecación o el daño.
- Temperatura corporal.

Información al cliente

Sólo debe ser empleada por individuos familiarizados con su uso.

Química/Sinónimos

La tiletamina es un agente anestésico inyectable químicamente relacionado con la ketamina. El zolazepam es un tranquilizante menor derivado de la diazepinona. El pH del producto inyectable después de la reconstitución es 2,2-2,8.

El clorhidrato de tiletamina también puede ser conocido como: CI-634, CL-399, CN-54521-2 o *Telazol*®.

El clorhidrato de zolazepam también puede ser conocido como: CI-716.

Almacenamiento/Estabilidad

Después de la reconstitución, las soluciones pueden ser almacenadas durante 4 días a temperatura ambiente y 14 días bajo refrigeración. No usar las soluciones que contengan precipitados o que presenten cambios de color.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Tiletamina, clorhidrato de (equivalente a 250 mg de base libre) y zolazepam, clorhidrato de (equivalente a 250 mg de base libre) como polvo liofilizado en frascos de 5 ml. Cuando se agregan 5 ml de diluyente estéril (agua estéril) se obtiene una concentración de 50 mg/ml de cada droga (100 mg/ml de droga combinada); *Telazol*® (Fort Dodge); (Rx; C-III). Aprobado para su uso en felinos y caninos. El *Telazol*® es una sustancia controlada clase III.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

TILMICOSINA

Micotil®, Pulmotil®

ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico macrólido empleado en bovinos, ovinos y, algunas veces, conejos; usado en porcinos como alimento medicado.
- ▶ Contraindicaciones: no debe administrarse con jeringas automáticas ni por vía IV.
- Puede ser mortal en los porcinos cuando se inyecta, así como también en los primates no humanos; podría serlo en los caballos.
- ▶ Efectos adversos: las inyecciones IM pueden causar una reacción tisular local que provoca la pérdida del acicalado; el edema es posible en el sitio de inyección SC.
- ▶ Evitar el contacto con los ojos.
- ▶ En caso de inyección en una persona, contactar con un médico de inmediato.

Usos/Indicaciones

La tilmicosina está indicada para el tratamiento de enfermedades respiratorias ovinas o bovinas causadas por *Mannheimia* (*Pasteurella*) haemolytica.

Farmacología/Acciones

Al igual que otros macrólidos, la tilmicosina tiene actividad principalmente contra bacterias grampositivas, aunque algunas bacterias gramnegativas se ven afectadas; además, se ha documentado cierta actividad contra micoplasmas. Estudios preliminares han mostrado que el 95% de los aislados de *Pasteurella haemolytica* son sensibles.

Farmacocinética

La tilmicosina parece concentrarse en el tejido pulmonar. A los 3 días posteriores a la inyección, la relación pulmón:suero es 60:1. La concentración inhibitoria mínima de 95 (CIM $_{95}$) para *P. haemolytica* (3,12 µg/ml) persistió durante un mínimo de 3 días después de una sola inyección.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No debe ser usada con jeringas automáticas ni debe ser administrada por vía IV, ya que puede provocar la muerte. La tilmicosina ha demostrado ser mortal para los porcinos (cuando se inyecta), los primates no humanos y, potencialmente, los equinos.

Evitar el contacto de la droga con los ojos. La autoinyección accidental puede ser mortal en las personas. No usar en jeringas automáticas. El tratamiento de emergencia incluye la aplicación de hielo en el sitio de inyección y contactar de inmediato a un médico. El número telefónico para emergencia médica es 1-800-722-0987 y 1-317-276-2000 (Estados Unidos).

Efectos adversos

Si se administra IM, puede ocurrir una reacción tisular local, y dar como resultado la pérdida del acicalado. Se puede observar edema en el sitio de inyección subcutáneo.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro en los animales preñados o en los reproductores no ha sido demostrado.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El aparato cardiovascular parecería ser el blanco de la toxicidad en los animales. En los bovinos, dosis de hasta 50 mg/kg IM no causaron la muerte, pero las dosis SC de 150 mg/kg si lo hicieron, como así también la administración IV de 5 mg/kg. Dosis de 10 mg/kg en porcinos provocaron estimulación ventilatoria, emesis y convulsiones; 20 mg/kg IM causaron muertes en la mayoría de los animales evaluados. En los monos, 10 mg/kg administrados como única dosis no provocaron signos de toxicidad, pero 20 mg/kg causaron vómitos; 30 mg/kg causaron la muerte.

En los casos de inyección en personas, contactar de inmediato a un médico. El fabricante brinda como números telefónicos en casos de exposición: 1-800-722-0987 y 1-317-276-2000 (Estados Unidos).

Interacciones medicamentosas

En el porcino, la **epinefrina** aumenta la mortalidad asociada con la tilmicosina. No hay otra información específica. Véase la monografía Eritromicina para las posibles interacciones.

Posologías

BOVINOS:

Para las infecciones susceptibles (la inyección subcutánea en la zona del cuello o, si ésta no es accesible, se sugiere por detrás de los hombros o sobre las costillas).

- a) Para el tratamiento de la pasteurelosis neumónica: 10 mg/kg, SC, cada 72 horas (Shewen y Bateman, 1993).
- b) Prospecto del producto (Micotil® 300 Elanco): 10 mg/kg, SC (no más de 15 ml por sitio de invección).

OVINOS:

Para las infecciones susceptibles:

a) 10 mg/kg, SC (no más de 15 ml por cada sitio de inyección). Se sugiere la inyección subcutánea en la zona del cuello y, si ésta no es accesible, detrás de los hombros y sobre las costillas. No usar en corderos con menos de 15 kg de peso (Prospecto del producto; *Micotil® 300* - Elanco).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Conejos: dos protocolos:

- a) 25 mg/kg, SC, única dosis; se puede repetir en 3 días, si es necesario.
- b) 5 mg/kg, SC, el día 0; si no hay reacción, 10 mg/kg, SC, los días 7 y 14. Puede causar debilidad, palidez, taquipnea y muerte súbita. Puede causar la muerte abrupta, si se administra por vía IV. Las inyecciones SC pueden causar tumefacción y necrosis locales (Ivey y Morrisey, 2000).

Controles

- Eficacia.
- Tiempos de retiro.

Información al cliente

- Si los clientes administran la droga, deben ser advertidos sobre el potencial tóxico para las personas, porcinos y equinos ante una inyección accidental.
- Instruir en forma cuidadosa acerca de la técnica apropiada de inyección.
- Evitar el contacto con los ojos.

Química/Sinónimos

El fosfato de tilmicosina, un antibiótico macrólido semisinético, se comercializa como producto inyectable a 300 mg/ml (tilmicosina base) con propilenglicol al 25%.

La tilmicosina puede también ser conocida como: EL-870, LY-177370, Micotil® o Pulmotil®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable puede ser almacenado a temperatura ambiente o por debajo de ella. Evitar la exposición directa a la luz del sol.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Tilmicosina (para inyección subcutánea): 300 mg/ml en frascos multidosis de 50 ml, 100 ml y 250 ml; *Micotil® 300 Injection* (Elanco); (Rx). Aprobado para su uso en bovinos y ovinos. No aprobado para su uso en vacas lecheras con edad igual o superior a los 20 meses. No usar en ovejas en lactación si la leche será destinada a consumo humano. No usar en terneras destinadas a consumo. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 28 días. Tilmicosina (como alimento medicado): 90,7 g/450 g, *Pulmotil® 90* (Elanco); (producto de venta libre). Aprobado para uso veterinario sólo en porcinos. Tiempo de retiro previo a faena (a las dosis autorizadas) = 7 días.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

TILOSINA

Tylan®

ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico macrólido relacionado con la eritromicina, usado principalmente en bovinos y porcinos. En ocasiones se puede emplear por vía oral en gatos/perros para la colitis crónica.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga o a otros macrólidos; es probable que esté contraindicada en caballos.
- ▶ Efectos adversos: dolor y reacciones locales después de la inyección IM; malestar gastrointestinal (anorexia y diarrea). Puede causar diarreas graves si se administra por vía oral a rumiantes o por cualquier vía en caballos. PORCINOS: edema de la mucosa rectal y leve protrusión anal con prurito, eritema y diarrea.

Usos/Indicaciones

Aunque la forma inyectable de la tilosina está aprobada para su uso en caninos y felinos, rara vez se emplea por vía parenteral en esas especies. La forma oral se recomienda, algunas veces, para el tratamiento de la colitis crónica en los pequeños animales (véase Posologías), pero no se han llevado a cabo estudios controlados que documenten su eficacia.

La tilosina también es usada en la práctica clínica de bovinos y porcinos para infecciones causadas por microorganismos susceptibles.

Farmacología/Acciones

Se piensa que la tilosina tiene el mismo mecanismo de acción que la eritromicina (unión al ribosoma 50S e inhibición de la síntesis proteica) y exhibe un espectro de actividad similar. Es un antibiótico bacteriostático. La tilosina puede tener efectos inmunomoduladores sobre la inmunidad mediada por células. En los caninos, aumenta la concentración de los enterococos (*Enterococcus fecalis*) en el yeyuno. Se piensa que los enterococos tienen efecto probiótico.

Para información más específica sobre los microorganismos sobre los cuales la tilosina suele ser activa, véase la monografía Eritromicina; puede ocurrir resistencia cruzada con la eritromicina.

Farmacocinética

El tartrato de tilosina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal, principalmente desde el intestino. La sal fosfato se absorbe menos después de la administración oral. La tilosina base, inyectada por vía SC o IM, se absorbe con rapidez.

Al igual que la eritromicina, la tilosina se distribuye bien en el cuerpo después de la absorción sistémica, con la excepción de la penetración en el líquido cefalorraquídeo. El volumen de distribución de la tilosina es 1,7 L/kg en los pequeños animales y 1-2,3 L/kg en los bovinos. En las vacas lecheras en lactación, la relación leche:plasma es 1-5,4.

La tilosina se elimina por orina y bilis, aparentemente como droga sin cambios. La vida media de eliminación de la tilosina es 54 minutos en los pequeños animales, 139 minutos en los terneros recién nacidos y 64 minutos en los terneros de 2 meses de edad o más.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La tilosina se contraindica en pacientes con hipersensibilidad a la droga u otros macrólidos (por ej., eritromicina). La mayoría de los veterinarios creen que la tilosina está contraindicada en equinos, ya que puede provocar diarreas graves, y a veces mortales, en esta especie.

Efectos adversos

Los efectos adversos más probables observados con la tilosina son dolor y reacciones locales en los sitios de inyección intramuscular y leve malestar gastrointestinal (anorexia y diarrea). La tilosina puede inducir grave diarrea, si se administra por vía oral a los rumiantes o por cualquier vía en equinos. En los porcinos, los efectos adversos descritos incluyen edema de la mucosa rectal y leve protrusión anal con prurito, eritema y diarrea.

Seguridad en reproducción y lactancia

En un sistema que evalúa la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga fue clasificada dentro del grupo **B**. (Su uso es seguro si se emplea con cuidado. Los estudios en los animales de laboratorio pudieron haber descubierto algún riesgo, pero estas drogas parecen ser seguras en caninos y felinos, o son seguras si no son administradas cuando el animal está cerca del término de su preñez.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La tilosina es relativamente segura para la mayoría de las situaciones de sobredosis. La DL_{50} en porcinos es mayor a 5 g/kg por vía oral y, aproximadamente, 1 g/kg IM. Los caninos pueden tolerar dosis orales de 800 mg/kg. La administración por un largo período de tiempo (2 años) con dosis de hasta 400 mg/kg no produjo toxicidad orgánica en los caninos. Sin embargo, el shock y muerte son efectos que se han observado en cerditos con sobredosis de tilosina.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas con tilosina no han sido bien documentadas. Se ha sugerido que puede aumentar los niveles

sanguíneos de digoxina, con la resultante toxicidad. Véase la monografía Eritromicina para más información sobre las posibles interacciones.

Consideraciones de laboratorio

- Los antibióticos macrólidos pueden causar falsas elevaciones de los valores de AST y ALT, cuando se usan determinaciones colorimétricas.
- Las determinaciones fluorométricas de las catecolaminas en orina pueden ser alteradas por la administración concomitante de macrólidos.

Posologías

CANINOS:

Cuando se usa *Tylan*® *Soluble* (100 g por envase) en polvo: el uso de envases volumétricos para la medición de polvos no necesariamente es seguro, pero 1 cucharada de té al ras (5 ml) de polvo contiene, aproximadamente, 2,5-2,7 g de tilosina; ¹/₈ de cucharada de té contendrá, aproximadamente, 325 mg de tilosina.

- a) Para el sobredesarrollo bacteriano del intestino delgado: 10-20 mg/kg, oral, cada 12 horas; recomendado para casos crónicos; puede ser necesario efectuar un tratamiento durante 6 semanas (Ludlow y Davenport, 2000).
- b) Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad intestinal inflamatoria: 10 mg/kg, oral, 3 veces por día. Hacer un ensayo terapéutico durante 21 días para evaluar la eficacia (Simpson, 2003a).
- c) Para la colitis clostridial: 10-40 mg/kg, oral, 2 veces por día. En la práctica (usando el polvo humedecible): ¹/₁₆ de cucharada de té, 2 a 3 veces por día para caninos con menos de 7 kg de peso; ¹/₈ de cucharada de té 2-3 veces por día para caninos de 7-15 kg; ¹/₄ de cucharada de té, 2-3 veces por día para caninos con más de 15 kg. Mezclar con la comida para ocultar el sabor desagradable o poner dentro de cápsulas. Los animales con colitis clostridial crónica pueden ser controlados, con frecuencia, con 1 tratamiento cada 2-3 días (Willard, 2006a).
- d) Para la enfermedad intestinal inflamatoria y diarreas con respuesta a antibióticos: 20-40 mg/kg, oral, cada 12 horas (Marks, 2007b).

FELINOS

Cuando se usa *Tylan*® *Soluble* (100 g por envase) en polvo: el uso de envases volumétricos para la medición de polvos no es necesariamente seguro, pero el polvo contenido en 1 cucharada de té al raz (5 ml) presenta, aproximadamente, 2,5-2,7 g de tilosina; ¹/₈ de una cucharada de té contendrá, aproximadamente, 325 mg de tilosina.

- a) Para el tratamiento adyuvante de la enfermedad intestinal inflamatoria: 10 mg/kg, oral, 3 veces por día. Efectuar un ensayo terapéutico durante 21 días para evaluar la eficacia (Simpson, 2003a).
- b) Para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria o diarreas causadas por *C. perfringens:* 20-40 mg/kg, oral, 2 veces por día (Marks, 2002).
- Para la enfermedad intestinal inflamatoria: 40 mg/kg, oral, cada 12 horas (Zoran, 2007).
- d) Para la colitis clostridial: 10-40 mg/kg, oral, 2 veces por día. En la práctica (usando el polvo humedecible): ¹/₁₆ de cucharada de té, 2-3 veces por día. Mezclar con el alimento para ocultar el sabor desagradable o poner dentro de cápsulas.

Los animales con colitis clostridial crónica pueden ser controlados, a menudo, con un tratamiento cada 2-3 días (Willard, 2006a)..

HURONES:

Para infecciones susceptibles:

a) 10 mg/kg, oral, 1 o 2 veces por día (Williams, 2000).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 10 mg/kg, oral, SC o IM, cada 12-24 horas (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Gerbos, hámsteres, ratas: 10 mg/kg, SC, cada 24 horas (Adamcak y Otten, 2000).

BOVINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 17,6 mg/kg, IM, 1 vez por día. Continuar el tratamiento hasta 24 horas después de que los síntomas han desaparecido; no exceder los 5 días. No inyectar más de 10 ml por sitio de inyección. Usar una formulación con una concentración de 50 mg/ml para los terneros que pesan menos de 90 kg (Prospecto del producto; Tylosin® Injection - TechAmerica).
- b) Para la bronconeumonía y la neumonía fibrinosa en el ganado asociado con infecciones causadas por *C. pyogenes* refractarias a la penicilina G u otras bacterias sensibles a la tilosina y resistentes a las sulfas, penicilina G y tetraciclinas: usando tilosina 200 mg/ml: 44 mg/kg, IM, cada 24 horas. Se recomienda un tiempo de retiro previo a faena de 21 días (Hjerpe, 1986).
- c) 5-10 mg/kg, IM o IV lenta, 1 vez por día; no exceder los 5 días (Huber, 1988a).
- d) Tilosina (base) inyectable: comenzar con 10 mg/kg, IM, y luego 6 mg/kg, IM, cada 8 horas (en terneros, cada 8-12 horas) (Baggot, 1983).

PORCINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) 8,8 mg/kg, IM, 2 veces por día. Continuar el tratamiento hasta 24 horas después de haber desaparecido los síntomas; no exceder los 3 días. No inyectar más de 5 ml por sitio de inyección (Prospecto del producto; *Tylosin® Injection* - TechAmerica).
- b) 5-10 mg/kg hasta 24 horas después de la remisión de los signos de la enfermedad, sin exceder los 3 días de tratamiento (Huber, 1988a).
- c) Tilosina (base) inyectable: 12,5 mg/kg, IM, cada 12 horas (Baggot, 1983).

OVINOSY CAPRINOS:

Para infecciones susceptibles:

a) 10 mg/kg; la duración del tratamiento no debe exceder los 5 días (Huber, 1988a).

AVES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para el tratamiento inicial en aves de jaula con infecciones respiratorias superiores (en especial si hay sospecha de micoplasmas).
 - Usando el producto inyectable a 200 mg/ml: 40 mg/kg, IM. Empleada en combinación con aminoglucósidos. (McDonald, 1989).
- b) Para el tratamiento inicial de las infecciones respiratorias superiores y la saculitis aérea. Usando el producto inyectable de

50 mg/ml o 200 mg/ml: 10-40 mg/kg IM 2 o 3 veces por día (Clubb, 1986).

c) 30 mg/kg, IM, cada 12 horas (Hoffer, 1995).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para tortugas: 5 mg/kg, IM, 1 vez por día, durante al menos 10 días. Usada, principalmente, para las infecciones respiratorias crónicas o cuando se sospecha *Mycoplasma* (Gauvin, 1993).
- b) Para todas las especies: 5 mg/kg, IM, 1 vez por día (Jacobson, 1999).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Ouímica/Sinónimos

La tilosina, un antibiótico macrólido estructuralmente relacionado con la eritromicina, es producida a partir de *Streptomyces fradiae*. Se presenta como un polvo casi blanco a beige, con un pK_a de 7,1. Es poco soluble en agua y soluble en alcohol. Se la considera muy liposoluble. La sal tartrato es soluble en agua. La forma inyectable de la droga (como base) se encuentra en una solución de propilenglicol al 50%.

La tilosina puede también ser conocida como desmicosina, tilozin, tilosiini, tylosinum, tilozina, *Tylan*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el fabricante indique lo contrario, la tilosina inyectable debe ser almacenada en envases bien cerrados a temperatura ambiente. La tilosina, al igual que la eritromicina, es inestable en un medio ácido (pH <4). No se recomienda mezclar la inyección parenteral con otras drogas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Nota: el producto *Tylan® Plus Vitamins* fue muy usado por vía oral en los animales de compañía, pero ha sido retirado del mercado. *Tylan® Soluble* lo puede remplazar, pero es significativamente más concentrado que *Tylan® Plus Vitamins* y las dosificaciones (basadas en las cucharadas de té) no serán equivalentes.

Tilosina (inyectable): 50 mg/ml y 200 mg/ml; *Tylan*® (Elanco); genérico; (producto de venta libre). Aprobado para su uso en vacas lecheras que no están en lactación, bovinos para carne, porcinos, caninos y felinos. Tiempo de retiro previo a faena (a dosis autorizadas): bovino = 21 días; porcino = 14 días. **Nota:** aunque este autor (Plumb) no pudo encontrar productos para uso parenteral aprobados para animales lecheros en lactación, una fuente (Huber, 1988a) menciona que la tilosina tiene un tiempo de retiro previo a ordeñe de 72 horas en vacas lecheras y 48 horas en cabras y ovejas lecheras. Contactar con la FARAD para obtener más información antes de usar este producto en animales productores de leche.

Tilosina, tartrato de (polvo): (aproximadamente 2,5-2,7 g equivalen a 1 cucharada de té al ras) en envases de 100 g; *Tylan® Soluble* (Elanco); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en pavos (no en ponedoras), pollos (no en ponedoras) y porcinos. Tiempo de retiro previo a faena para porcinos = 2 días; pollos = 1 día; pavos = 5 días.

Hay muchos productos aprobados para agregar al alimento o al agua para empleo en bovinos para carne, porcinos y aves de corral. Muchos de estos productos tienen otros ingredientes activos incluidos en sus formulaciones.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

TILUDRONATO DISÓDICO ÁCIDO TILUDRÓNICO

Tildren®, Skelid®

BIFOSFONATO INHIBIDOR DE LA RESORCIÓN ÓSEA

Consideraciones al recetar

- Bifosfonato inhibidor de la resorción ósea, disponible en algunos países para el tratamiento intravenoso de la enfermedad del navicular en equinos.
- ▶ Efectos adversos: signos de cólico, tremores musculares (hipocalcemia), fatiga/languidez, sudoración, efectos en el sitio de inyección, salivación, hipertonía de la cola.
- Debe ser legalmente importado a los EE.UU.

Usos/Indicaciones

El tiludronato disódico (ácido tiludrónico) es un bifosfonato inhibidor de la resorción ósea, disponible en algunos países para el tratamiento intravenoso de la enfermedad del navicular en equinos. El tratamiento realizado al inicio del curso de la enfermedad parecería asociarse con la mayor eficacia.

Para las personas, hay un producto aprobado por la FDA para administración oral, empleado para tratar la enfermedad de Paget (osteitis deformante).

Farmacología/Acciones

El tiludronato, al igual que otros bifosfonatos, inhibe la resorción ósea osteoclástica por medio de la inhibición de la función osteoclástica después de unirse a la hidroxiapatita del hueso, lo que ayuda de esta manera a regular la remodelación ósea.

Farmacocinética

Después de la inyección IV en los equinos, la droga se distribuye con rapidez hacia el hueso. La unión es mayor en el hueso esponjoso que en el cortical. La fijación a las proteínas plasmáticas es del 85%, aproximadamente, y la vida media de eliminación es alrededor de 4,5 horas. Las dosis repetidas a diario no producen acúmulo en el plasma. La droga no unida es eliminada sin cambios por la orina. Aproximadamente, el 25-50% de 1 sola dosis IV se elimina por la orina dentro de las 96 horas posteriores a la administración.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El prospecto del *Tildren®* hace mención a que la droga no debe ser usada en equinos con disfunción renal o en aquellos que están produciendo leche para consumo humano. Debido a que hay ausencia de datos respecto de los efectos que tiene sobre el esqueleto de los animales jóvenes, el fabricante menciona que no debe ser administrado a equinos con menos de 3 años de edad.

Debido a que la seguridad del tiludronato no ha sido estudiada en las yeguas preñadas o en lactación, el fabricante recomienda no usarlo durante la preñez o la lactancia.

Usar con cuidado en los equinos con hipocalcemia o disfunción cardíaca. Cuando se usa en estos pacientes, enlentecer la ve-

locidad de inyección, y observar con cuidado durante las primeras horas posteriores a la administración.

Efectos adversos

Los efectos adversos agudos descritos en los equinos incluyen cólico (reducción del apetito, molestias abdominales, patear o rascar el piso, inquietud), tremor muscular, fatiga/languidez y sudoración. La incidencia de estos efectos es del 5% o menos y se ha postulado que se deben a un leve efecto hipoglucémico. El inicio de los signos de cólico parece producirse dentro de las pocas horas posteriores a la administración y, por lo general, se resuelven sin tratamiento. Si persisten, se recomienda llevar a cabo los tratamientos convencionales para el cólico. Los tremores musculares pueden ser tratados mediante la administración intravenosa de calcio, si fuese necesario.

Hasta el 9% de los pacientes desarrollan reacciones locales en el sitio de inyección (por ej., flebitis), en particular después de la 4^{ta} aplicación.

Otros efectos adversos documentados incluyen salivación e hipertonía de la cola.

Seguridad en reproducción y lactancia

Estudios realizados en ratas machos y hembras, a dosis de 75 mg/kg/día, no mostraron efectos sobre la fertilidad.

Estudios en conejos preñados que recibieron 2 a 5 veces las dosis recomendadas en las personas, no mostraron anormalidades sobre el esqueleto. Los ratones preñados que recibieron dosis equivalentes a 7 veces las recomendadas en las personas, mostraron algunos efectos adversos (disminución del tamaño de la camada, malformación de las garras en 6 fetos de una camada). Estudios en ratas han mostrado disminución del tamaño de la camada, pero no efectos teratogénicos. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Ya que la seguridad del tiludronato no ha sido estudiada en las yeguas preñadas o en lactación, el fabricante recomienda no usar-la durante la preñez o la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible. El fabricante comunica que dosis de 3 veces las recomendadas en equinos causaron un aumento de la frecuencia de efecto adversos, en particular signos de cólico y tremores musculares. La administración intravenosa de calcio puede considerarse ante la presentación de signos asociados con hipocalcemia.

Interacciones medicamentosas

■ LÍQUIDOS INTRAVENOSOS QUE CONTIENEN CALCIO O MAG-NESIO. Pueden formar un complejo con el tiludronato y reducir su biodisponibilidad; no mezclar ni administrar con líquidos tales como la solución lactada de Ringer, solución de Ringer, Plasma-Lyte®, Normasol®, etc.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna específica.

Posologías

EQUINOS:

Para la enfermedad del navicular:

a) 0,1 mg/kg de ácido tiludrónico, IV lenta (en más de 20-30 segundos para la administración de 10 ml), 1 vez por día durante 10 días. Alternar los sitios de inyección día a día (Información en el prospecto del producto; Tildren® - Ceva/Sanofi).

Controles

- Eficacia clínica.
- Nivel sérico de calcio.
- Efectos adversos (en particular, durante las primeras 4 horas posteriores a la inyección del producto).

Información al cliente

- Este medicamento debe ser administrado por un profesional veterinario.
- Los pacientes deben ser observados durante un lapso de hasta 4 horas posteriores a la administración por signos de hipocalcemia (tremores musculares, etc.) o cólico.

Química/Sinónimos

El tiludronato disódico es un bifosfonato que se presenta como un polvo blanco, con un peso molecular de 380,6. Los productos comercializados contienen la sal disódica de ácido tiludrónico. 120 g de tiludronato disódico equivalen a 100 mg de ácido tiludrónico.

El tiludronato disódico o ácido tiludrónico también pueden ser conocidos como ME-3737, SR-41319, acidum tiludronicum, *Tildren*® o *Skelid*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que se indique otra cosa, el polvo no reconstituido y su diluyente deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C) en una envoltura de cartón.

El tiempo de durabilidad del producto no reconstituido y apropiadamente almacenado es, por lo general, 3 años. Reconstituir el polvo por medio del agregado aséptico de 10 ml del diluyente provisto y luego mezclar con suavidad. La solución resultante contiene 5 mg/ml de ácido tiludrónico.

Una vez reconstituido, usar de inmediato. Cualquier producto remanente no usado debe ser desechado.

No mezclar ni administrar con líquidos intravenosos que contengan calcio o magnesio (por ej., solución lactada de Ringer, solución de Ringer, etc.).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno en los Estados Unidos; está disponible en Francia, España, Holanda e Italia como:

Ácido tiludrónico: 50 mg (como tiludronato disódico) por frasco, con un frasco de 10 ml de agua estéril para reconstitución; *Tildren*® (Sanofi/Ceva). Autorizado para su uso en equinos.

No se permite su uso en animales en lactación productores de leche para consumo humano. Tiempo de retiro previo a faena para el consumo de carne y desechos = 0 días. Véase el prospecto de cada producto para más información.

La FDA puede permitir la importación legal de este medicamento para uso compasivo en animales; para más información, véase Instrucciones para la importación legal de drogas para uso compasivo en los Estados Unidos, en el Apéndice.

Una fuente recomendada para obtener el *Tildren*® a través de este proceso es: manorveterinaryexports.com

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tiludronato disódico (tabletas): 240 mg (equivalentes a 200 mg de ácido tiludrónico); *Skelid*® (Sanofi/Synthelabo); (Rx).

Nota: la información presentada en esta monografía pertenece sólo al producto autorizado para su uso intravenoso en veterinaria.

TINIDAZOL

Tindamax®

ANTIPROTOZOÁRICO/ANTIBIÓTICO NITROIMIDAZÓLICO

Consideraciones al recetar

- Droga similar al metronidazol, posiblemente útil para el tratamiento de las infecciones anaeróbicas (en especial aquellas localizadas en la boca), tricomoniasis, amebiasis y balantidiasis.
- Poca experiencia en medicina veterinaria.
- Los efectos adversos más probables son los relacionados con el aparato gastrointestinal; al igual que el metronidazol y el ronidazol, podría causar neurotoxicidad.
- Muchas interacciones medicamentosas potenciales.

Usos/Indicaciones

Hay poca información disponible en la actualidad sobre el uso del tinidazol en caninos, felinos o equinos. Podría ser útil para el tratamiento de infecciones anaeróbicas, en particular las infecciones dentales en los pequeños animales. Debido a sus efectos antiprotozoáricos, ha sido usado como una alternativa para tratar la giardiasis en los pequeños animales, y podría ser eficaz contra amebiasis, tricomoniasis o balantidiasis en las especies veterinarias, pero no se dispone de documentación sobre su eficacia. El tinidazol tiene una duración de acción más prolongada en caninos y felinos que el metronidazol.

En las personas, la administración oral del tinidazol está aprobada por la FDA para tratar la amebiasis extraintestinal e intestinal (Entamoeba histolytica), giardiasis (Giardia duodenalis/lamblia) y tricomoniasis (T. vaginalis).

Farmacología/Acciones

El tinidazol es un 5-nitroimidazol, similar al metronidazol. Es bactericida contra bacterias susceptibles. Su mecanismo de acción exacto no se comprende en su totalidad, pero es captado por los microorganismos anaeróbicos, donde es reducido a un compuesto polar no identificado. Se cree que este compuesto es responsable por la actividad antimicrobiana de la droga al romper la cadena de ADN e interrumpir la síntesis de ácido nucleico en la bacteria.

El tinidazol tiene actividad contra muchos anaerobios obligados y contra H. pilori. Tiene excelente actividad contra Porphyromonas spp encontradas en la encía del canino.

El tinidazol es también tricomonicida y amebicida. Su mecanismo de acción para su actividad antiprotozoárica no se comprende bien. Tiene actividad terapéutica contra Entamoeba histolytica, tricomonas y giardias.

Farmacocinética

En los caninos y felinos, el tinidazol es casi por completo absorbido después de la administración oral. El volumen de distribución aparente es 0,66 L/kg en los caninos y 0,54 L/kg en los felinos. Los caninos eliminan la droga 2 veces más rápido que los felinos; las vidas medias de eliminación son de 4,4 horas en los caninos y 8,4 horas en los felinos.

En los equinos, el tinidazol se absorbe casi por completo cuando se administra por vía oral. El volumen de distribución aparente es 0,66 L/kg y la vida media de eliminación es de alrededor de 5.2 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El tinidazol no debe ser usado en aquellos pacientes en los que se ha documentado hipersensibilidad a la droga o a otros 5-nitroimidazólicos (por ej., metronidazol).

El tinidazol se metaboliza en el hígado; emplear con precaución en los pacientes con disfunción hepática.

Como otros 5-nitroimidazólicos (metronidazol, ronidazol), ha sido asociado con signos neurotóxicos en los caninos y los felinos, y en muy pocas ocasiones se han informado convulsiones con el uso de tinidazol en las personas; emplear con cuidado en los animales susceptibles a las convulsiones.

El prospecto del producto para medicina humana lleva incluido un recuadro "negro" de advertencia que consigna: "Se ha observado carcinogenicidad en ratones y ratas tratados durante largo tiempo con otros agentes de la clase nitroimidazol (metronidazol). Aunque estos datos no han sido registrados con el tinidazol, evitar el uso innecesario de esta droga. Reservar su empleo para aquellos cuadros en los que está indicado".

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos en caninos, felinos y equinos no está bien descrito, ya que el uso clínico de esta medicación es escaso. Los efectos gastrointestinales incluyen vómitos, inapetencia y diarrea. Administrar el medicamento con alimento puede ayudar a aliviar estos efectos. Otros 5-nitroimidazólicos (metronidazol, ronidazol) han sido asociados con la presentación de signos nurotóxicos en caninos y felinos; rara vez, se han documentado convulsiones en las personas con el uso del tinidazol.

Esta droga tiene un sabor muy amargo. Si se usan los productos compuestos, considerar el uso de cápsulas o preparar una suspensión saborizada.

Seguridad en reproducción y lactancia

En estudios llevados a cabo en ratas machos, el tinidazol disminuyó la fertilidad y causó cambios en la histopatología testicular.

El tinidazol cruza la placenta. Si bien estudios en ratones y ratas no han demostrado efectos fetales significativos, debido a su potencial mutagénico se dice que no debe ser empleado en mujeres durante el primer trimestre del embarazo. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Si se va a considerar el uso de este producto en animales preñados, hay que poner en la balanza los beneficios versus los riesgos.

El tinidazol se distribuye en la leche materna a niveles que se aproximan a los encontrados en el suero. Se ha sugerido utilizar un sustituto lácteo, cuando se va a administrar a una madre en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible al respecto. En estudios hechos en ratas y ratones, la DL50 por vía oral fue >3,6 g/kg en ratones y >2 g/kg en ratas. El tratamiento de la sobredosis aguda de tinidazol es sintomático y de sostén. El lavado gástrico o inducción de la emesis pueden ser de ayuda. La hemodiálisis puede eliminar, aproximadamente, el 43% de la cantidad presente en el cuerpo (humano) en una sesión de 6 horas.

Interacciones medicamentosas

En las personas, las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas con el uso del metronidazol o son teóricamente posibles, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios que reciben tinidazol.

- ALCOHOL. Puede inducir una reacción tipo disulfiram (náusea, vómitos, espasmos intestinales, etc.).
- CIMETIDINA, KETOCONAZOL. Pueden disminuir el metabolismo del tinidazol, y aumenta la probabilidad de presentación de efectos colaterales relacionados con la dosis.
- CICLOSPORINA, TACROLIMUS (uso sistémico). El tinidazol puede aumentar los niveles séricos de estas drogas.
- FLUOROURACILO (uso sistémico). El tinidazol puede aumentar los niveles séricos del fluorouracilo y, así, el riesgo de toxicidad.
- LITIO. El tinidazol puede aumentar los niveles séricos del litio y aumentar el riesgo de toxicidad por este último.
- OXITETRACICLINA. Puede antagonizar los efectos terapéuticos del metronidazol (y, presumiblemente, del tinidazol).
- FENOBARBITAL, RIFAMPINA o FENITOÍNA. Pueden aumentar el metabolismo del tinidazol, disminuyendo así sus niveles séricos.
- WARFARINA. El metronidazol (y posiblemente el tinidazol) puede prolongar el tiempo de protrombina en los pacientes que reciben warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos. Si es posible, evitar el uso concurrente; de lo contrario, intensificar los controles.

Consideraciones de laboratorio

■ AST, ALT, LDH, triglicéridos y hexocinasa glucosa. El tinidazol, como el metronidazol, puede interferir con el acople enzimático de la oxidación-reducción de la nicotinamida adenina. Ello puede dar como resultado valores falsamente bajos (incluyendo el cero).

Posologías

CANINOS:

- a) Para la estomatitis, infecciones anaeróbicas: 15-25 mg/kg, oral, cada 12 horas durante 7 días (Greene, Hartmann y col., 2006).
- b) Para la giardiasis: 44 mg/kg, oral, cada 24 horas durante 6 días. Podría ser útil para el tratamiento de la tricomoniasis, la amebiasis y la balantidiasis, pero se carece de datos acerca de su eficacia en los animales (Barr, 2006a).

FELINOS:

a) Para la estomatitis, infecciones anaeróbicas: 15 mg/kg, oral, cada 24 horas durante 7 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

EQUINOS:

a) Para las infecciones anaeróbicas susceptibles: 10-15 mg/kg, oral, cada 12 horas (Pvorala, Kotilainen y col., 1990).

Controles

■ Eficacia clínica en el tratamiento de la infección.

Información al cliente

- Dar este medicamento con alimento.
- Los animales no deben tener acceso a alcohol cuando reciben este medicamento.
- Si los signos gastrointestinales (vómitos, falta de apetito, diarrea) son graves o persisten, contactar al veterinario.
- Contactar de inmediato al veterinario, si el animal muestra signos de cambios de conducta, movimiento hacia atrás y adelante

de los ojos (nistagmo), convulsiones, o si tiene dificultades para caminar, subir escaleras, etc. (ataxia); podrían ser una señal de que se está produciendo toxicidad con la droga.

Química/Sinónimos

El tinidazol es un polvo cristalino casi blanco o amarillo pálido. Es casi insoluble en agua, soluble en acetona y casi insoluble en alcohol metílico.

El tinidazol también puede ser conocido como CP-12574 o tinidazolum. Los nombres comerciales internacionales incluyen: Estovyn-T®, Fasigyn®, Tindamax®, Tiniba®, Tiniameb® o Tinidazol®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de tinidazol deben ser almacenadas a temperatura ambiente controlada (20-25 °C) y protegidas de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

Como el tinidazol es un nitroimidazol, su uso está prohibido en los animales destinados a producción de alimentos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tinidazol (tabletas con cobertura entérica): 250 mg y 500 mg; *Tindamax*® (Presutti); (Rx).

TIOGUANINA

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Antineoplásico análogo purina para uso oral, que puede ser útil en el tratamiento adyuvante de la leucemia linfocítica o granulocítica aguda en caninos y felinos.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la tioguanina.
- Cuidado: disfunción hepática, mielosupresión, infección, deterioro de la función renal (ajustar la dosis) o antecedentes de cálculos urinarios de urato.
- ▶ Tiene potencial mutagénico y teratogénico; usar sustitutos lácteos en crías lactantes.
- ▶ Efectos adversos: efectos gastrointestinales, mielosupresión, hepatotoxicidad, pancreatitis, ulceración gastrointestinal (incluye oral), y reacciones dermatológicas.
- Los gatos pueden ser más susceptibles que los perros a los efectos adversos.
- ▶ Bajo índice terapéutico; es obligatorio mantener al paciente bajo control.

Usos/Indicaciones

La tioguanina puede ser útil como tratamiento adyuvante para la leucemia linfocítica o granulocítica aguda intracelular en caninos y felinos.

Farmacología/Acciones

A nivel intracelular, la tioguanina es convertida a ribonucleótidos que bloquean la síntesis y la utilización de los nucleótidos purina.

Se cree que los efectos citotóxicos de la droga ocurren cuando estos nucleótidos sustituidos son insertados en el ARN o el ADN. La tioguanina tiene una actividad inmunosupresora limitada. Por lo general, ocurre una extensa resistencia cruzada entre la tioguanina y la mercaptopurina.

Farmacocinética

La tioguanina es administrada por vía oral, pero la absorción es variable. En las personas, sólo se absorbe el 30% de la dosis. La tioguanina se distribuye hacia el ADN y el ARN de la médula ósea, pero pueden ser necesarias varias administraciones para que ésto ocurra. No parece entrar en el SNC, pero cruza la placenta. Se desconoce si ingresa en la leche materna.

La tioguanina se metaboliza, primariamente, en el hígado a un derivado metilato, el cual es menos activo (y tóxico) que el compuesto madre. Éste y otros metabolitos se eliminan por la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La tioguanina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debe ser usada con cautela (medir riesgos vs beneficios) en los pacientes con disfunción hepática, mielosupresión, infección, deterioro de la función renal (ajustar la dosis), con antecedentes de formación de cálculos urinarios de urato. La tioguanina tiene un bajo índice terapéutico y sólo debe ser usada por profesionales con experiencia en el empleo de agentes citotóxicos y con capacidad de controlar la terapia en la forma apropiada.

Efectos adversos

A las dosis usuales, los efectos gastrointestinales (náuseas, anorexia, vómitos, diarrea) pueden ocurrir en los pequeños animales. Sin embargo, la mielosupresión, la hepatotoxicidad, la pancreatitis, y la ulceración oral y gastrointestinal, y las reacciones dermatológicas son efectos posibles. Los felinos pueden ser en particular susceptibles a los efectos hematológicos de la tioguanina.

Seguridad en reproducción y lactancia

La tioguanina tiene potencial mutagénico y teratogénico, y su uso no se recomienda durante la gestación. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

Aunque se desconoce si la tioguanina ingresa en la leche, se recomienda usar sustitutos lácteos cuando se administra a perras o gatas en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La toxicidad puede ser aguda (efectos gastrointestinales) o tardía (mielosupresión, hepatotoxicidad, gastroenteritis). Se sugiere usar los protocolos estándares de vaciamiento gastrointestinal, si hubo una ingestión reciente, y realizar tratamiento de sostén.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben tioguanina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ DROGAS HEPATOTÓXICAS (por ej., halotano, ketoconazol, ácido valproico, fenobarbital, primidona, etc.). La tioguanina debe ser usada con cuidado cuando se administra junto con otras drogas que pueden causar hepatotoxicidad.

- DROGAS INMUNOSUPRESORAS (por ej., azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides). El uso con otras drogas inmunosupresoras puede aumentar el riesgos de infección.
- DROGAS MIELOSUPRESORAS (por ej., cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina). Usar con extrema precaución cuando se administra junto con otras drogas mielosupresoras, incluyendo muchos otros antineoplásicos; la mielosupresión puede ser aditiva.
- VACUNAS A VIRUS VIVOS. Las vacunas a virus a vivos deben ser usadas con cuidado durante el tratamiento (si es que deben ser usadas).

Consideraciones de laboratorio

La tioguanina puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico en algunos pacientes.

Posologías

CANINOS:

- a) Para la leucemia linfocítica o granulocítica aguda: 40 mg/m² oral, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 4-5 días; luego, cada 3 días (Jacobs, Lumsden y col., 1992).
- b) Como parte de protocolos en el tratamiento de las leucemias mielógenas:
 Protocolo 1: citarabina (100 mg/m², SC, por día durante 2-6 días) + tioguanina (50 mg/m², oral, cada 24-48 horas).
 - Protocolo 2: citarabina (100 mg/m², SC, por día durante 2-6 días) + tioguanina (50 mg/m², oral, cada 24-48 horas) + do-xorrubicina (10 mg/m², IV, 1 vez por semana) (Couto, 2003).

FELINOS:

a) Para la leucemia linfocítica o granulocítica aguda: 25 mg/m², oral, 1 vez por día (cada 24 horas) durante 1-5 días; luego, cada 30 días, según sea necesario (Jacobs, Lumsden y col., 1992).

Controles

- Hemogramas (incluyendo plaquetas) seguidos de cerca; comenzar cada 1-2 semanas y luego cada 1-2 meses (una vez que se está en la etapa de mantenimiento). Algunos profesionales recomiendan que si el recuento leucocitario cae entre 5000 y 7000 células/mm³, hay que reducir la dosis en un 25%. Si el recuento leucocitario está por debajo de 5000 células/mm³, el tratamiento debe ser suspendido hasta que la leucopenia resuelva.
- Pruebas de función hepática; amilasa sérica (si se indica).
- Eficacia.

Información al cliente

- Los clientes deben ser advertidos sobre las posibilidades de desarrollo de grave toxicidad con el uso de esta droga, incluyendo la formación de neoplasias o mortalidad relacionada con la tioguanina.
- Los clientes deben contactar con el veterinario, si el animal exhibe signos clínicos de sangrado anormal, moretones, anorexia, vómitos, ictericia o infección.
- Aunque no es necesario tomar precauciones especiales para el manejo de las tabletas intactas, se recomienda lavarse las manos después de administrar la droga.

Química/Sinónimos

La tioguanina, un antineoplásico análogo purina, se presenta como un polvo cristalino amarillo pálido, inodoro (o casi), insoluble en agua o alcohol. La tioguanina puede también ser conocida como: NSC-752, 6-tioguanina, TG, 6-TG, 2-amino-6-mercaptopurina, WR-1141, Lanvis®, Tabloid® o Tioguanina®.

Almacenamiento/Estabilidad

Guardar las tabletas en envases herméticos a temperatura ambiente.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tioguanina (tabletas): 40 mg; Tabloid® (GlaxoSmithKline); (Rx).

TIOPENTAL SÓDICO

Pentothal®

TIOBARBITÚRICO DE ACCIÓN ULTRACORTA

Consideraciones al recetar

- Tiobarbitúrico de acción ultracorta usado para la inducción anestésica o para anestesia durante procedimientos muy cortos.
- Contraindicaciones absolutas: ausencia de venas aptas para la administración IV, antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a los barbitúricos, estado asmático. Contraindicaciones relativas: grave enfermedad cardiovascular o arritmias ventriculares preexistentes, shock, aumento de la presión endocraneana, miastenia gravis, asma y condiciones en las que los efectos hipnóticos puedan prolongarse (por ej., enfermedad hepática grave, mixedema, anemia grave, premedicación excesiva, etc.). El Greyhound (y otros lebreles) metaboliza los tiobarbitúricos mucho más lentamente que otras razas; considerar el uso de metohexital en su lugar. EQUINOS: leucopenia preexistente; el tiopental solo puede causar excesiva ataxia y excitación.
- ▶ Evitar la extravasación, las inyecciones intracarotídeas o intraarteriales y el uso de concentraciones inferiores al 2% en agua estéril. La administración IV demasiado rápida puede causar una significativa vasodilatación e hipoglucemia.
- ▶ Efectos adversos: CANINOS: bigeminismo ventricular. FELINOS: apnea después de la inyección, leve hipotensión arterial. EQUINOS: excitación y grave ataxia (si se usa como único agente); leucopenia transitoria, hiperglucemia, apnea, taquicardia moderada, leve acidosis respiratoria.
- Grave toxicidad sobre el SNC y daño tisular han ocurrido en equinos que recibieron inyecciones intracarotídeas de tiobarbitúricos.
- ▶ Sustancia controlada clase III.

Usos/Indicaciones

Debido a su acción rápida y corta duración en los animales jóvenes y sanos, el tiopental es un excelente agente inductor (en bolo IV rápido) para la anestesia general con otros anestésicos, o como

único anestésico para procedimientos muy cortos. En los animales enfermos o debilitados, el tiopental puede ser usado con más cautela (IV lenta hasta efecto).

Farmacología/Acciones

Debido a su alta liposolubilidad, los tiobarbitúricos ingresan con rapidez al SNC y producen una profunda hipnosis y anestesia. Son también conocidos como barbitúricos de acción ultracorta. Véase la monografía Barbitúricos, farmacología, para obtener información adicional.

Farmacocinética

Después de la inyección IV de dosis terapéuticas, la hipnosis y la anestesia ocurren en 1 minuto. La droga ingresa con rapidez en el SNC y luego se redistribuye hacia el tejido muscular y adiposo en el cuerpo. La corta duración de la acción (10-30 minutos) después de la administración intravenosa se debe menos a su rápido metabolismo que a la redistribución fuera del SNC, y hacia el músculo y los almacenamientos lipídicos. El Greyhound y otros lebreles pueden exhibir tiempos de recuperación más prolongados que otras razas. Ello puede deberse a que estas razas tienen bajos niveles de grasa corporal o diferencias en la manipulación metabólica de los tiobarbitúricos. Aunque la anestesia es corta, los períodos de recuperación pueden requerir varias horas.

El tiopental es metabolizado por el sistema microsomal hepático, y se han aislado varios metabolitos. La vida media de eliminación en los caninos es de 7 horas, aproximadamente, y en las ovejas 3-4 horas. Muy poca es la droga que se excreta sin cambios por orina (0,3% en pacientes humanos), por lo que no se necesita hacer ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las siguientes se consideradan contraindicaciones absolutas para el uso del tiopental: ausencia de venas aptas para la administración IV, antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a los barbitúricos y estado asmático. Las contraindicaciones relativas incluyen: grave enfermedad cardiovascular o arritmias ventriculares preexistentes, shock, aumento de la presión intracraneana, miastenia gravis, asma y situaciones en las que los efectos hipnóticos pueden ser prolongados (por ej., enfermedad hepática grave, mixedema, anemia grave, excesiva premedicación, etc.). Estas contraindicaciones relativas no impiden el uso del tiopental, pero se debe considerar hacer ajustes de la dosis y la droga debe administrarse lentamente y con cuidado.

Debido a que el Greyhound (y otros lebreles) metaboliza los tiobarbitúricos mucho más lentamente que el metohexital, muchos veterinarios lo recomiendan en su lugar. En los equinos, el tiopental no debe emplearse, si el paciente tiene leucopenia preexistente. Algunos veterinarios creen que el tiopental no debe emplearse como única droga en el equino, ya que puede causar excesiva ataxia y excitación.

Las concentraciones inferiores al 2% en agua estéril no deben ser usadas, ya que pueden causar hemólisis. La extravasación y las inyecciones intraarteriales deben ser evitadas, debido a la alta alcalinidad de la solución. Una grave toxicidad sobre el SNC y daño tisular han ocurrido en los equinos que recibieron inyecciones intracarotídeas de tiobarbitúricos.

Efectos adversos

En los caninos, el tiopental tiene una incidencia arritmogénica aproximada del 40%. El bigeminismo ventricular es la arritmia observada con mayor frecuencia; por lo general, es transitoria y suele responder a la administración adicional de oxígeno. La ad-

ministración de catecolaminas puede aumentar los efectos arritmogénicos de los tiobarbitúricos, mientras que la lidocaína puede inhibirlos. El volumen minuto cardíaco puede también ser reducido, pero es probable que esto sólo tenga importancia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se pueden presentar apnea e hipotensión relacionadas con la dosis.

Los felinos son susceptibles al desarrollo de apnea después de la inyección y pueden sufrir una leve hipotensión arterial.

Los equinos pueden exhibir signos clínicos de excitación y grave ataxia durante el período de recuperación, cuando la droga se usa sola. También pueden desarrollar leucopenias e hiperglucemia transitorias posterior a la administración; asimismo puede observarse un período de apnea, taquicardia moderada y acidosis respiratoria leve.

La administración IV demasiado rápida puede causar significativa vasodilatación e hipoglucemia. La administración repetida de tiopental no se aconseja, ya que el tiempo de recuperación puede prolongarse en grado sustancial. Los efectos colaterales parasimpáticos (por ej., salivación, bradicardia) pueden manejarse con el uso de anticolinérgicos (atropina, glicopirrolato).

La recuperación prolongada puede ocurrir ante la administración de dosis repetidas de tiopental.

El alto pH del tiopental (10-11) puede causar una significativa irritación y necrosis tisular si se administra perivascular; se aconseja hacerlo a través de un catéter IV.

Seguridad en reproducción y lactancia

El tiopental cruza con facilidad la barrera placentaria y debe emplearse con cuidado durante la gestación. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), esta droga es clasificada dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgos. Estudios en las personas y en animales de laboratorio han descubierto riesgos, y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad los riesgos.)

Pequeñas cantidades de tiopental pueden aparecer en la leche después de la administración de grandes dosis, pero es improbable que esto tenga importancia clínica en los animales lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El manejo de la sobredosis con tiobarbitúricos consiste en el sostén ventilatorio (oxígeno, ventilación mecánica) y cardiovascular (no usar catecolaminas, por ej., epinefrina).

Interacciones medicamentosas

Se ha documentado una fatal interacción en un canino que recibió *Diathal*® (un producto que ya no se comercializa; contenía penicilina G procaínica, sulfato de dihidroestreptomicina, metilsulfato de difemanil y clorfeniramina) y tiamilal (un compuesto relacionado con el tiopental).

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben tiopental, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- CLONIDINA. La clonidina IV previo a la inducción puede reducir los requerimientos de la dosis de tiopental hasta en un 37%.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Pueden aumentar los efectos depresores respiratorios y del SNC.
- DIAZÓXIDO. Puede producir hipotensión.

- EPINEFRINA, NOREPINEFRINA. Los efectos fibrilatorios ventriculares de la epinefrina y la norepinefrina pueden ser potenciados cuando se usan tiobarbitúricos y halotano.
- METOCLOPRAMIDA. Administrado previo a la inducción, puede reducir la dosis requerida del tiopental.
- MIDAZOLAM. Puede potenciar los efectos hipnóticos.
- OPIÁCEOS. Administrados previo a la inducción pueden reducir la dosis requerida de tiopental.
- FENOTIACÍNAS. Pueden potenciar los efectos del tiopental; es posible el desarrollo de hipotensión.
- PROBENECIDA. Puede desplazar el tiopental de las proteínas plasmáticas.
- SULFONAMIDAS. El tiopental y las sulfas pueden desplazarse entre ellas de las proteínas plasmáticas.

Posologías

Nota: el sulfato de atropina (o glicopirrolato) se administra con frecuencia antes de realizar la anestesia con tiobarbitúricos para prevenir los efectos colaterales parasimpáticos; sin embargo, algunos profesionales cuestionan si es necesario realizar la administración rutinaria de los anticolinérgicos.

Los tiobarbitúricos se administran estrictamente hasta efecto; *las dosis son sólo pautas*:

CANINOS:

- a) 13,2-26,4 mg/kg, IV, según la duración anestésica requerida (Prospecto del producto; Pentothal® - Ceva Laboratories).
- b) 15-17 mg/kg, IV, para una anestesia breve (7-10 minutos); 18-22 mg/kg, IV, para un tiempo anestésico moderado (10-15 minutos); 22-29 mg/kg, IV, para una duración de acción más prolongada (15-25 minutos) (Booth, 1988a).
- c) 22 mg/kg, IV, o 15,4 mg/kg, IV, después de la tranquilización; u 11 mg/kg, IV, después de la premedicación con un narcótico (Mandsager, 1988).
- d) Dosis usual 12-15 mg/kg, con 1/3 de la droga administrada con rapidez y cualquier cantidad adicional se da hasta efecto. Las dosis repetidas se acumularán y darán como resultado una recuperación prolongada; el efecto residual puede durar varias horas (Hellyer, 2005a).

FELINOS:

- a) 13,2-26,4 mg/kg, IV, según la duración anestésica requerida (Prospecto del producto; Pentothal® Ceva Laboratories).
- b) 22 mg/kg, IV; o 15,4 mg/kg, IV después de la tranquilización; u 11 mg/kg, IV, después de la premedicación con narcóticos (Mandsager, 1988).
- c) Dosis usual 12-15 mg/kg; 1/3 se administra con rápidez y cualquier cantidad adicional se da hasta efecto. Las dosis repetidas se acumularán y darán lugar a una recuperación prolongada; el efecto residual puede perdurar varias horas (Hellyer, 2005a).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

- a) Conejos: 15-30 mg/kg, IV, hasta efecto (Ivey y Morrisey, 2000).
- b) Para la sujeción química:

Ratones: 50 mg/kg, intraperitoneal.

Ratas: 40 mg/kg, intraperitoneal.

Hámsteres/gerbos: 30-40 mg/kg, intraperitoneal.

Cobayos: 15-30 mg/kg, IV.

Conejos: 15-30 mg/kg, IV (Burke, 1999).

BOVINOS:

- a) 8,14-15,4 mg/kg, IV;
 - Para los terneros no destetados con ayuno de 6-12 horas: no más de 6,6 mg/kg, IV, para un plano anestésico-quirúrgico profundo (*P*rospecto del producto; *Pentothal*® Ceva Laboratories).
- b) Para los terneros de menos de 2 semanas de edad: 15-22 mg/kg, IV, lenta hasta obtener una completa relajación muscular; la duración de la anestesia suele ser de 10-12 minutos (Booth, 1988a).
- c) 5,5 mg/kg, IV, después de la sedación y la administración de guaifenesina; u 8,8-11 mg/kg, IV, después de la tranquilización (Mandsager, 1988).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS)

- a) Con tranquilización preanestésica: 6-12 mg/kg, IV, (se recomiendan 8,25 mg/kg en promedio); sin tranquilización preanestésica: 8,8-15,4 mg/kg, IV (en un equino promedio: 9,9-11 mg/kg, IV) (Prospecto del producto; Pentothal® Ceva Laboratories).
- b) 1 g de tiopental/90 kg en una solución al 10%, administrada en forma regular durante 20 segundos, 15 minutos después de la premedicación con 0,22 mg/kg, IV, de xilacina o 0,05 mg/kg, IV, de acepromacina (Booth, 1988a).
- c) 5,5 mg/kg, IV, después de la sedación y administración con guaifenesina; u 8,8-11 mg/kg, IV, después de la tranquilización (Mandsager, 1988).

PORCINOS:

- a) 5,5-11 mg/kg, IV (Prospecto del producto; Pentothal® Ceva Laboratories).
- b) Para porcinos que pesan 5-50 kg: 10-11 mg/kg, IV (Booth, 1988a).

OVINOS:

9,9-15 mg/kg, IV, según de la profundidad anestésica requerida (Prospecto del producto; *Pentothal®* - Ceva Laboratories).

E CAPRINOS:

 a) 20-22 mg/kg, IV, después de la atropina (0,7 mg/kg), IM (Booth, 1988a).

Controles

- Nivel de hipnosis/anestesia.
- Estado respiratorio; estado cardíaco (frecuencia/ritmo/presión sanguínea).

Información al cliente

Esta droga sólo debe ser usada por profesionales familiarizados con sus efectos y en un lugar donde se pueda realizar el sostén respiratorio apropiado.

Química/Sinónimos

El tiopental, un tiobarbitúrico, se presenta como un polvo cristalino con sabor amargo, blanco a blanquecino o polvo higroscópico blanco-amarillo. Es soluble en agua $(1\ g\ en\ 1,5\ ml)$ y alcohol. Tiene un p K_a de 7,6 y es un ácido orgánico débil.

El tiopental sódico también puede ser conocido como: tiopentona sódica, natrium isopentylaethylthiobarbituricum, penthiobarbital sodique, thiomebumalnatrium cum natrii carbonate, tiopentalum natricum, thiopentobarbitalum solubile, tiopentol sódico, Anesthal®, Bensulf®, Farmotal®, Hipnopento®, Inductal®, Intraval®, Nesdonal®, Pensodital®, Pentothal®, Sandothal®, Sodipental®, Thionembutal®, Thiopentax®, Tiobarbital® o Trapanal®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Cuando se almacena en la forma seca, el tiopental sódico es estable indefinidamente. El tiopental debe ser diluido sólo en agua estéril para inyección, cloruro de sodio para inyección o dextrosa al 5% en agua. Las concentraciones inferiores al 2% en agua estéril no deben ser usadas, ya que pueden causar hemólisis. Después de la reconstitución, las soluciones son estables durante 3 días a temperatura ambiente y 7 días en heladera; sin embargo, como no tienen conservantes, se recomienda su empleo dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución. Después de las 48 horas, la solución reacciona con el vidrio del envase donde se encuentra. El tiopental también puede ser adsorbido a las tubuladuras y bolsas plásticas. No usar ninguna solución que tenga precipitados visibles.

Preparación de la solución para su administración. Usar sólo agua estéril para inyección, solución salina normal o dextrosa al 5% en agua para la dilución. Un frasco de 5 g diluido con 100 ml da una solución al 5%, y diluido con 200 ml da una solución al 2,5%. Desechar las soluciones reconstituidas una vez transcurridas las 24 horas.

Los siguientes agentes son físicamente compatibles cuando se mezclan con tiopental: aminofilina, succinato sódico de cloranfenicol, hialuronidasa, succinato sódico de hidrocortisona, metilsulfato de neostigmina, oxitocina, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, cloruro de potasio, bromhidrato de escopolamina, yoduro de sodio y cloruro de tubocurarina (las recomendaciones son conflictivas para la tubocurarina; algunos profesionales recomiendan no mezclarla con el tiopental).

Los siguientes agentes son físicamente incompatibles cuando se mezclan con tiopental: solución de Ringer, solución lactada de Ringer, sulfato de amikacina, sulfato de atropina, benzquinamida, cefapirina sódica, clorpromacina, fosfato de codeína, dimenhidrinato, difenhidramina, sulfato de efedrina, glicopirrolato, hidromorfona, insulina (regular), bitartrato de levorfanol, meperidina, metaraminol, sulfato de morfina, bitartrato de norepinefrina, penicilina G potásica, edisilato de proclorperacina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometacina, cloruro de succinilcolina y clorhidrato de tetraciclina. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas y con farmacéuticos para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No hay ningún producto que se esté comercializando en los Estados Unidos a la fecha.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tiopental sódico (polvo para inyección): 2% (20 mg/ml) en kits de 1 g, 2,5 g y 5 g; 400 mg en frascos *Min-I-Mix* con inyector *Min-I-Mix*; jeringas *Ready-to-Mix* y *Ready-to-Mix LifeShield*; 2,5% (25 mg/ml) en frascos *Min-I-Mix* de 250 mg y 500 mg; kits de 500 mg, 1 g, 2,5 g, 5 g y 10 g, jeringas *Ready-to-Mix* y jeringas *Ready-to-Mix LifeShield* de 250 mg y 500 mg; *Pentothal*® (Abbott); genérico; (Rx; C-III).

TIOPRONINA

Thioea®, 2-MPG

AGENTE ANTIUROLÍTICO (CISTINA)

Consideraciones al recetar

- Droga para prevenir (y tratar) la urolitiasis de cistina.
- Cuidado: agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia u otra anormalidad hematológica significativa, deterioro de la función renal o hepática, o sensibilidad a la tiopronina o penicilamina.
- Efectos adversos: anemia esferocítica regenerativa positiva a la prueba de Coombs, agresividad, proteinuria, trombocitopenia, elevaciones de las enzimas hepáticas, efectos dermatológicos y miopatía.

Usos/Indicaciones

La tiopronina está indicada para la prevención de la urolitiasis de cistina en los pacientes en los que la terapia dietética combinada con la alcalinización de la orina no es del todo efectiva. También puede ser útil en combinación con la alcalinización de la orina para la disolución de los cálculos.

Farmacología/Acciones

La tiopronina se considera un agente antiurolítico. Sufre un intercambio tiodisulfuro con la cistina (cisteína-cisteína disulfuro) para formar tiopronina-cistina disulfuro. Este complejo es más hidrosoluble y se excreta con facilidad, lo que previene la formación de cálculos de cistina.

Farmacocinética

La tiopronina tiene un rápido inicio de acción, y en las personas hasta un 48% de la dosis se encuentra en la orina a las 4 horas después de haber sido administrada. La tiopronina tiene una duración de acción relativamente corta, y en las personas su efecto desaparece en unas 10 horas. La eliminación es, principalmente, por la vía renal.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los riesgos versus los beneficios deben ser considerados antes de administrar esta droga en pacientes con agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia u otra anormalidad hematológica significativa, deterioro de la función renal o hepática, o con sensibilidad a la tiopronina o penicilamina.

Efectos adversos

Hay limitada información disponible respecto del perfil de efectos adversos de la tiopronina en los caninos. Si bien se piensa que tiene menos efectos adversos que la penicilamina en las personas, se la ha asociado con el desarrollo de anemia esferocítica regenerativa positiva a la prueba de Coombs en los caninos. Si esto ocurre, la droga debe suspenderse e iniciarse el tratamiento apropiado (corticosteroides, administración de componentes sanguíneos, según sea necesario). Otros efectos adversos observados en los caninos incluyen agresividad, proteinuria, trombocitopenia, elevaciones de las enzimas hepáticas, efectos dermatológicos y miopatía.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia en las

personas incluyen: efectos dermatológicos (equimosis, prurito, erupciones, úlceras en la boca, ictericia) y malestar gastrointestinal; con menor frecuencia, se presentan reacciones alérgicas (específicamente adenopatía), artralgias, disnea, fiebre, anormalidades hematológicas, edema y síndrome nefrótico.

Seguridad en reproducción y lactancia

Hay poca información acerca de la seguridad en reproducción de la tiopronina. Los defectos esqueléticos, paladar hendido y aumento de las resorciones se observaron en ratas que recibieron 10 veces la dosis de penicilamina recomendada en las personas y, por lo tanto, puede ser una preocupación con la tiopronina. Otros estudios con animales han sugerido que la tiopromina puede afectar la viabilidad del feto en altas dosis. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Debido a que la tiopronina puede ser excretada en la leche, en la actualidad no se aconseja usarla en animales en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible al respecto. Se ha sugerido contactar con un centro de control de intoxicación animal para obtener más información ante una situación de sobredosis.

Interacciones medicamentosas

El posible uso de la tiopronina con otras drogas que causan nefrotoxicidad, hepatotoxicidad o mielosupresión podría causar efectos tóxicos aditivos. La importancia clínica no está clara.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento o la prevención de la recurrencia de cálculos urinarios de cistina:

- a) Junto con la alcalinización de la orina, y una dieta con restricción de proteínas y sodio (ej., *u/d*®): 30-40 mg/kg, oral, dividido en 2 tomas diarias (Cowan, 1994).
- Tratamiento: 20 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 1-3 meses; hay una incidencia relativamente alta de efectos adversos.

Prevención: 15 mg/kg, oral, 2 veces por día (Adams y Syme, 2005).

Controles

- Eficacia (tamaño de los cálculos).
- Hemograma completo con recuento plaquetario.
- Enzimas hepáticas.
- Análisis de orina, incluyendo pH.

Información al cliente

■ Los clientes deben ser aconsejados acerca de la importancia del cumplimiento adecuado con la droga para maximizar la eficacia e instruidos para reconocer los signos clínicos que se asocian a los efectos adversos.

Química/Sinónimos

La tiopronina, un compuesto sulfidrilo relacionado con la penicilamina, tiene un peso molecular de 163,2. Se presenta como un polvo cristalino blanco, libremente soluble en agua.

La tiopronina también puede ser conocida como: SF 522, N-(2-mercaptopropionil)-glicina (MPG), 2-MPG, tiopronine, Aca-

dione®, Captimer®, Epatiol®, Mucolysin®, Mucosyt®, Sutilan®, Thiola®, Thiosol® o Tioglis®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar las tabletas a temperatura ambiente en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tiopronina (tabletas): 100 mg; Thiola® (Mission); (Rx).

TIOTEPA

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico administrado por vía sistémica para carcinomas, por vía intracavitaria para efusiones neoplásicas e intravesical para el carcinoma de células transicionales; rara vez se emplea en oncología de pequeños animales.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga. Cuidado: disfunción hepática, mielosupresión, infección, infiltración de células tumorales en la médula ósea, disfunción renal o antecedentes de cálculos urinarios de urato.
- ▶ Efectos adversos: la leucopenia es el efecto adverso más probable; también es posible el desarrollo de otros efectos de toxicidad hematopoyética (como trombocitopenia, anemia, pancitopenia) y toxicidad gastrointestinal. La instilación intracavitaria o intravesical también puede causar toxicidad hematológica.
- ▶ Tiene potencial teratogénico; usar sustitutos lácteos si el paciente está en lactación.
- ▶ Es obligatorio mantener al paciente bajo control.

Usos/Indicaciones

Las indicaciones en veterinaria para la tiotepa incluyen: uso sistémico para la terapia adyuvante contra los carcinomas y por vía intracavitaria para las efusiones neoplásicas. En los caninos con carcinoma de células transicionales de la vejiga, la instilación intravesical de tiotepa ha mostrado tener una eficacia significativamente menor (tiempo promedio de sobrevida= 57 días) cuando se comparó con un protocolo sistémico de doxorrubicina/ciclofosfamida (tiempo de sobrevida promedio = 259 días).

Farmacología/Acciones

La tiotepa es un agente alquilante por lo que interfiere con la replicación del ADN y la transcripción del ARN. Es una droga inespecífica del ciclo celular. La tiotepa tiene cierto grado de actividad inmunosupresora. Cuando se administra por una vía intracavitaria, controla las efusiones malignas mediante un efecto antineoplásico directo.

Farmacocinética

La tiotepa es mal absorbida desde el tracto gastrointestinal. La absorción sistémica es variable desde la cavidad pleural, la vejiga y después de la inyección IM. Algunos estudios llevados a cabo en personas han mostrado que la absorción desde la mucosa vesical varía entre el 10% y el 100% de una dosis administrada. Las características de distribución no están bien descritas; se desconoce si la droga ingresa en la leche materna. La tiotepa es extensamente metabolizada y luego excretada por la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La tiotepa está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debe ser administrada con cuidado (enfrentando riesgos vs beneficios) en pacientes con disfunción hepática, mielosupresión, infección, infiltración de la médula ósea por células tumorales, deterioro de la función renal (ajustar la dosis), o con antecedentes de formación de cálculos urinarios de urato. La tiotepa tiene un índice terapéutico muy bajo y sólo debe ser usada por profesionales con experiencia en el uso de agentes citotóxicos y capaces de controlar el tratamiento en la forma apropiada.

Efectos adversos

Cuando se la administra por vía sistémica, la leucopenia es el efecto adverso más probable en los pequeños animales. Otros tipos de toxicidad hematopoyética (trombocitopenia, anemia, pancitopenia) pueden ser observados. La instilación intracavitaria o intavesical puede causar toxicidad hematológica. La toxicidad gastrointestinal (vómitos, diarrea, estomatitis, ulceración intestinal) puede observarse, y en las personas se ha descrito la presencia de mareo y dolor de cabeza.

Seguridad en reproducción y lactancia

La tiotepa tiene potencial mutagénico y teratogénico, y no se recomienda su empleo durante la gestación. En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría **D** para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

Aunque se desconoce si ingresa en la leche, considerar el empleo de un sustituto lácteo en las perras y gatas en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No hay un antídoto específico para la sobredosis con tiotepa. El tratamiento de sostén, que incluye transfusiones de los productos sanguíneos apropiados, puede ser beneficioso para la toxicidad hematológica.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben tiotepa, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DROGAS INMUNOSUPRESORAS (por ej., azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides). El uso de tiotepa junto con otras drogas inmunosupresoras puede aumentar el riesgo de infección.
- DROGAS MIELOSUPRESORAS (por ej., cloranfenicol, flucitosina, anfotericina B o colchicina). Se debe tener extrema precaución cuando se la emplea en forma concurrente con otras drogas mielosupresoras, incluyendo muchos otros agentes antineoplásicos; la mielosupresión puede ser aditiva.
- VACUNAS A VIRUS VIVO. Deben ser usadas con cuidado (si es que deben ser usadas) durante el tratamiento.

Consideraciones de laboratorio

■ La tiotepa puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico en algunos pacientes.

Posologías

CANINOS:

 a) Para el uso intracavitario en las efusiones neoplásicas o el empleo sistémico para el tratamiento adyuvante de los carcinomas: 0,2-0,5 mg/m² intracavitaria; IV (Jacobson, Lumsden y col., 1992).

Controles

- Eficacia.
- Hemograma completo con recuento plaquetario.

Información al cliente

- Los clientes deben conocer la posibilidad de una toxicidad grave ante el uso de este agente, que incluye el desarrollo de neoplasias o mortalidad inducida por drogas.
- Los clientes deben contactarse con el veterinario, si el animal exhibe signos clínicos de sangrado anormal, formación de moretones, anorexia, vómitos, ictericia o infección.

Química/Sinónimos

La tiotepa es un agente alquilante derivado etileno que se presenta como escamas cristalinas finas y blancas. Tiene un débil olor, y es libremente soluble en agua o alcohol.

La tiotepa puede también ser conocida como NSC-6396, TES-PA, tiofosfamida, trietilenotiofosforamida, TSPA, WR-45312, *Ledertepa®*, *Onco Tiotepa®*, *Tespamin®* o *Thioplex®*.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar tanto el polvo como la solución reconstituida bajo refrigeración (2-8 °C) y protegida de la luz. No usar la solución que esté muy opaca (ligeramente opaca está bien) o si se presentan precipitados. Si se guardan en la heladera, las soluciones reconstituidas serán estables durante un lapso de hasta 5 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tiotepa (polvo liofilizado para inyección): frascos de 15 mg y 30 mg; *Thioplex*® (Amgen); genérico; (Sicor); (Rx).

TIROTROPINA TIROTROPINA ALFA (rhTSH)

Hormona tiroestimulante, TSH

HORMONA

Consideraciones al recetar

- Hormona empleada para la prueba de estimulación de la hormona tiroidea en la evaluación de la tiroides.
- Contraindicaciones: insuficiencia adrenocortical, hipertiroidismo, trombosis coronaria, hipersensibilidad a la tirotropina bovina.
- Efectos adversos: hipersensibilidad (en especial ante inyecciones repetidas).
- ▶ La disponibilidad (TSH de origen bovino) y el costo (producto humano) pueden ser puntos para considerar.

Usos/Indicaciones

Las indicaciones autorizadas para el antiguo producto veterinario Dermathycin® (Mallinckrodt) eran "el tratamiento de la acantosis nigricans y manejo de sostén temporario en el hipotiroidismo canino". Sin embargo, en la actualidad, la TSH es usada en veterinaria, principalmente, como agente diagnóstico en la prueba de estimulación con TSH para el diagnóstico de hipotiroidismo primario.

Farmacología/Acciones

La tirotropina aumenta la captación de yodo por parte de la glándula tiroidea, y aumenta la producción y la secreción de las hormonas tiroideas. Con el uso prolongado, puede producirse la hiperplasia de las células tiroideas.

Farmacocinética

No se encontró información específica al respecto; la TSH endógena parecería ejercer un máximo aumento de la T₄ circulante en, aproximadamente, 4-8 horas después de la administración IV o IM.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante veterinario anterior (Coopers) mencionó insuficiencia adrenocortical e hipertiroidismo como contraindicaciones para la administración de TSH con fines terapéuticos en caninos. En las personas, la TSH está contraindicada en los pacientes con trombosis coronaria, enfermedad de Addison sin tratar o hipersensibilidad a la tirotropina bovina.

Efectos adversos

Debido a que el producto deriva de una fuente bovina, puede ocurrir una reacción anafiláctica en los pacientes sensibles a las proteínas del bovino, en particular con el uso repetido.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si la droga se excreta en la leche de las personas,

pero es improbable que esto tenga importancia clínica significativa cuando se emplea con propósitos diagnósticos.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La administración crónica de altas dosis puede producir signos clínicos de hipertiroidismo. Las sobredosis masivas pueden causar signos clínicos similares a una "tormenta" tiroidea. Véase la monografía Levotiroxina para más información sobre el tratamiento.

Interacciones medicamentosas/Consideraciones de laboratorio

Véase la monografía Levotiroxina para más información.

Posologias

CANINOS:

Para la prueba de estimulación con TSH:

- a) Tomar una muestra de sangre basal. Administrar 0,1 UI/kg, IV, (máximo, 5 UI). Tomar una muestra para determinar la T₄ 6 horas después de la administración (Peterson y Ferguson, 1989).
- b) 5 UI, IV, o 0,1 UI/kg, IV. Medir el nivel sérico de T₄ a la hora 0 (basal) y 4 a 6 horas después de la administración (Morgan, 1988).
- c) Usando el producto bovino: medir la T4 basal; luego, administrar 0,1 U/kg (máximo 5 U), IV; medir el nivel de T₄ 6 horas después de la administración.

Usando el producto recombinante humano: 50-100 µg (0,05-0,1 mg), IV; medir el nivel sérico de T₄ a la hora 0 (basal) y a las 4 horas de la administración. El producto puede ser congelado durante al menos 8 semanas sin perder potencia (Scott-Moncrieff, 2006b).

FELINOS:

Para la prueba de estimulación con TSH:

- a) Tomar una muestra basal; administrar 1 UI/kg IV o 2,5 UI IM. Tomar una muestra para determinar el valor sérico de T4 a las 6 horas posadministración (Peterson y Ferguson,
- b) 2,5 UI, IV. Medir el nivel sérico de T₄ a la hora 0 (basal) y a las 4 o 6 horas posteriores a la administración (Morgan, 1988).

EQUINOS:

Para la prueba de estimulación con TSH:

a) Tomar una muestra basal; luego, invectar 5-10 UI de TSH bovina, IV; posteriormente, tomar muestras a las 4-8 horas. La glándula tiroidea normal mostrará un aumento de 2-4 veces en los niveles séricos de T₃ y T₄. (Chen y Li, 1987).

Información al cliente

■ Por lo general, la TSH debe ser administrada por personal profesional.

Química/Sinónimos

La tirotropina comercial de origen humano (rhTSH) está disponible sólo como polvo liofilizado para reconstitución, y se obtiene a través de tecnología recombinante ADN. Originalmente obtenida a partir de la glándula pituitaria anterior del bovino, la tirotropina es una preparación muy purificada de la hormona tiroestimulante (TSH). La tirotropina es una glucoproteína y tiene un peso molecular de, aproximadamente, 28.000-30.000. Esta hormona se mide en Unidades Internacionales (UI), siendo 7,5 µg de tirotropina aproximadamente equivalentes a 0,037 U.

La tirotropina también puede ser conocida como hormona tiroestimulante, hormona tirotrópica, TSH, Ambinon®, Thyreostimulin®, Thyrogen® y Thytropar®.

Almacenamiento/Estabilidad

La tirotropina alfa (no reconstituida) debe ser almacenada entre 2 y 8 °C. Si es necesario, la solución reconstituida puede ser guardada hasta 24 horas a 2-8 °C siempre que se evite la contaminación microbiana. Sin embargo, se ha informado que se mantiene estable hasta 4 semanas si se refrigera (2-8 °C) o hasta 8 semanas si se congela (-20 °C).

Después de la reconstitución, inspeccionar en forma visual cada frasco en busca de partículas o decoloración antes del uso. No emplear un frasco que exhiba algunos de estos problemas. No usar el producto después de la fecha de vencimiento. Proteger de la acción de la luz.

La tirotropina en polvo liofilizado para inyección (bovina) es estable en estado seco. Sin embargo, el fabricante veterinario recomienda almacenar el polvo por debajo de los 12 °C y, después de la reconstitución, guardar en la heladera y desechar cualquier remanente no usado después de 48 horas. No obstante, se ha sugerido que la TSH reconstituida (bovina) es estable durante al menos 3 semanas cuando se refrigera.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tirotropina (hormona tiroestimulante) (polvo para inyección liofilizado): 1,1 mg de tirotropina alfa (igual o inferior a 4 UI)/frasco, en kits con 2 frascos monodosis de 1,1 mg de tirotropina alfa y 2 frascos de 10 ml de diluyente; Thyrogen® (Genzyme); (Rx).

TOBRAMICINA, SULFATO DE

Nebcin®, TOBI®

ANTIBIÓTICO AMINOGLUCÓSIDO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico aminoglucósido parenteral que tiene "buena" actividad contra varias bacterias, predominantemente bacilos aeróbicos gramnegativos; también disponible en preparaciones oftálmicas.
- Debido a que los posibles efectos adversos suelen estar reservados a su administración por vía parenteral para tratar infecciones séricas, puede ser menos nefrotóxico que la gentamicina.
- ▶ Efectos adversos: nefrotoxicidad, ototoxicidad, bloqueo neuromuscular.
- Los gatos pueden ser más sensibles a sus efectos tóxicos.
- Los factores de riesgo para la nefrotoxicidad incluyen: enfermedad renal preexistente, edad (tanto neonatos como gerontes), fiebre, sepsis y deshidratación.

Usos/Indicaciones

Si bien la mayoría de los veterinarios usan gentamicina o amikacina y no hay productos aprobados para uso veterinario en los Estados Unidos, la tobramicina podría ser útil, desde un punto de vista clínico, para el tratamiento de infecciones importantes por gramnegativos en la mayoría de las especies. A menudo se usa en situaciones en las cuales las bacterias resistentes a la gentamicina son un problema clínico. La toxicidad inherente de los aminoglucósidos limita su uso sistémico a las infecciones importantes en las que se ha documentado falta de susceptibilidad a otros antibióticos menos tóxicos, o cuando el cuadro clínico dicta un tratamiento inmediato de una infección presumiblemente causada por gramnegativos, antes de contar con los resultados de los cultivos y las pruebas de susceptibilidad (antibiograma).

Si la tobramicina es menos nefrotóxica que la gentamicina o la amikacina cuando se emplea clínicamente, es un punto controvertido. Los estudios de laboratorio indican que en circunstancias controladas en animales de experimentación, en efecto puede serlo.

Farmacología/Acciones

La tobramicina, al igual que otros antibióticos aminoglucósidos, actúa sobre las bacterias susceptibles por medio de su unión irreversible con la subunidad ribosómica 30S, inhibiendo de esta forma la síntesis de las proteínas. Se la considera como un antibiótico bactericida.

El espectro de actividad de la tobramicina incluye la cobertura contra bacterias aeróbicas gramnegativas y algunas bacterias grampositivas, entre ellas, la mayoría de las especies de E. coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Enterobacter, Serratia, Shigella, Mycoplasma y Staphylococcus.

La actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos se ve favorecida en un ambiente alcalino.

Los antibióticos aminoglucósidos son inactivos contra hongos, virus y la mayoría de las bacterias anaeróbicas.

Farmacocinética

La tobramicina, tal como otros aminoglucósidos, no se absorbe en cantidades apreciables después de la administración oral o intrauterina, pero es absorbida a partir de la aplicación tópica (no sobre la piel ni en la vejiga urinaria) cuando se emplea en irrigación durante las cirugías. Los pacientes que están recibiendo aminoglucósidos por vía oral con enteritis necrótica o hemorrágica pueden absorber la droga en cantidades apreciables. La inyección SC se asocia con una ligera demora en alcanzar los niveles máximos y una mayor variabilidad que la inyección IM. La biodisponibilidad a partir de la inyección extravascular (IM o SC) es superior al 90%.

Después de la absorción, los aminoglucósidos se distribuyen principalmente en el líquido extracelular. Se los encuentra en los líquidos ascítico, pleural, pericárdico, peritoneal y sinovial, y dentro de los abscesos; también se hallan en altos niveles en el esputo, las secreciones bronquiales y la bilis. Los aminoglucósidos (diferentes de la estreptomicina) tienen una mínima afinidad por las proteínas plasmáticas (<20%). No atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica, ni penetran en los tejidos oculares. Los niveles en el líquido cefalorraquídeo son impredecibles y varían entre el 0-50% de aquellos encontrados en el plasma. Después de la administración parenteral, se encuentran niveles terapéuticos en huesos, corazón, vesícula biliar y pulmones. Los aminoglucósidos tienden a acumularse en ciertos tejidos, tales como el oído interno y los riñones, lo que puede explicar su toxicidad. Estas drogas atraviesan la placenta y las concentraciones alcanzadas en el feto equivalen el 15-50% de las encontradas en el suero materno.

La eliminación de los aminoglucósidos después de la administración parenteral se produce casi exclusivamente por filtración glomerular. En los pacientes con disminución de la función renal pueden tener una vida media significativamente prolongada. En las personas con función renal normal, la velocidad de eliminación puede ser muy variable.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los aminoglucósidos están contraindicados en los pacientes con hipersensibilidad a ellos. Debido a que, con frecuencia, estas drogas son los únicos agentes efectivos en infecciones graves causadas por agentes gramnegativos, no hay otra contraindicación absoluta para su uso; sin embargo, deben ser empleados con extrema cautela en pacientes con enfermedad renal preexistentes, con el correspondiente control y el ajuste del intervalo de dosificación. Otros factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad incuyen la edad (tanto neonatos como gerontes), fiebre, sepsis y deshidratación.

Debido a que los aminoglucósidos pueden causar ototoxicidad irreversible, deben ser usados con cuidado en los perros de trabajo (lazarillos, caninos para sordos) y en aquellos con deterioro de la función auditiva.

Los aminoglucósidos deben administrarse con precaución en los pacientes con desórdenes neuromusculares (por ej., miastenia gravis) debido a su actividad bloqueante neuromuscular.

Debido a que los aminoglucósidos son eliminados sobre todo a través de mecanismos renales, deberían ser usados con cautela en neonatos y gerontes, preferiblemente con control de los niveles séricos y ajustes de la dosis.

Por lo general, se considera que los aminoglucósidos están contraindicados en los conejos y las liebres, ya que pueden afectar en forma adversa el equilibrio de la flora gastrointestinal en estos animales.

Efectos adversos

Los aminoglucósidos tienen mala fama por su nefrotoxicidad y su ototoxicidad. Los mecanismos nefrotóxicos (necrosis tubular) de estas drogas no se comprenden por completo, pero es probable que estén relacionados con la interferencia del metabolismo de los fosfolípidos en los lisosomas de las células de los túbulos proximales del riñón, lo que provoca el escape de enzimas proteolíticas hacia el citoplasma. La nefrotoxocidad suele manifestarse por aumentos de la concentración sérica de nitrógeno ureico, creatinina y nitrógeno no proteico, y disminuciones de la densidad urinaria específica y la depuración de creatinina. También se pueden observar proteinuria y células o cilindros en la orina. En la mayoría de los casos, la nefrotoxicidad suele ser reversible, una vez que se suspende la administración de la droga. Si bien la gentamicina puede ser más nefrotóxica que otros aminoglucósidos, la incidencia de nefrotoxicidad asociada con todos estos agentes requiere igual cautela y control.

La ototoxicidad (toxicidad sobre el octavo par craneano) de los aminoglucósidos puede manifestarse con signos clínicos auditivos y/o vestibulares, y pueden ser irreversibles. Los signos clínicos vestibulares son más frecuentes con la estreptomicina, la gentamicina y la tobramicina. Los signos clínicos auditivos son más frecuencuentes con la amikacina, la neomicina o la kanamicina, sin embargo, ambas formas pueden ocurrir con cualquiera de las drogas. Los felinos parecen ser muy sensibles a los efectos vestibulares de los aminoglucósidos.

Estas drogas también pueden causar bloqueo neuromuscular, edema facial, dolor o inflamación en el sitio de infección, neuropatía periférica y reacciones de hipersensibilidad. Rara vez, se han observado signos clínicos gastrointestinales u efectos hematológicos y hepáticos.

Seguridad en reproducción y lactancia

La tobramicina puede atravesar la placenta y concentrarse en los riñones fetales y, aunque es muy poco frecuente, puede provocar toxicidad sobre el octavo par craneano o nefrotoxicidad en los fetos. Se ha descrito sordera total irreversible en algunos niños cuyas madres habían recibido tobramicina durante la gestación. Debido a que la droga sólo debe ser empleada en casos de infecciones importantes, los beneficios del tratamiento pueden exceder a los posibles riesgos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su empleo durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la tobramicina se clasifica dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en personas y animales de laboratorio han descubierto riesgos, y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a los riesgos.)

Pequeñas cantidades de aminoglucósidos son excretadas en la leche, pero es improbable que esto cause efectos clínicamente significativos en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Si se administra una sobredosis inadvertida se han recomendado tres posibles tratamientos: 1) la hemodiálisis es muy efectiva para reducir los niveles séricos de la droga, pero no es una opción viable para la mayoría de los pacientes veterinarios; 2) la diálisis peritoneal también reducirá los niveles séricos, pero es mucho menos efectiva; 3) la formación de un complejo con la droga por medio del uso de carbenicilina o ticarcilina (12-20 g/día en las personas) es casi tan efectiva como la hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo tobramicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS (penicilina, cefalosporinas). Pueden tener efectos sinérgicos contra algunas bacterias; existe la posibilidad de inactivación de los aminoglucósidos, tanto in vivo (en pacientes con insuficiencia renal) como in vitro (no mezclarlos).
- CEFALOSPORINAS. El uso concurrente de aminoglucósidos y cefalosporinas es algo controvertido. Las cefalosporinas podrían causar nefrotoxicidad aditiva cuando se las usa con los aminoglucósidos, pero esta interacción sólo ha sido bien documentada con la cefaloridina y la cefalotina (ya no se comercializan).
- DIURÉTICOS DELASA (por ej., furosemida, torsemida) u OSMÓTICOS (por ej., manitol). El uso concurrente de diuréticos del asa u osmóticos puede aumentar la nefrotoxicidad o la ototoxicidad de los aminoglucósidos.
- OTRAS DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., cisplatino, anfotericina B, polimixina B o vancomicina). Pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES Y ANESTÉSICOS GENE-RALES. El uso concomitante con anestésicos generales o bloqueantes neuromusculares podría potenciar el bloqueo neuromuscular.

Consideraciones de laboratorio

■ Las concentraciones séricas de tobramicina pueden estar falsamente disminuidas si el paciente también está recibiendo antibióticos beta-lactámicos y el suero se almacena antes del análisis. Si va a demorarse la evaluación del suero, se recomienda conge-

lar las muestras y, si es posible, tomarlas cuando la concentración de los antibióticos beta-lactámicos es mínima.

Posologías

Nota: hay una significativa variabilidad entre pacientes en relación con los parámetros farmacocinéticos de los aminoglucósidos. Para asegurarse niveles terapéuticos y minimizar los riesgos de desarrollo de toxicidad, considerar el control de los niveles séricos de esta droga. Al igual que con otros aminoglucósidos, se recomienda en la actualidad dosificar a los mamíferos 1 vez por día; considerar dar la dosis total diaria en 1 sola vez (por ej., si la dosis es 2 mg/kg cada 8 horas, dar 6 mg/kg 1 vez al día).

■ CANINOSY FELINOS:

Para su uso en los pequeños animales, un par de autores (Aronson y Aucoin, 1989) hacen las siguientes recomendaciones para minimizar los riesgos de toxicidad y maximizar la eficacia:

- Establecer la dosis según el tamaño del animal; cuanto más grande sea el animal, más chica será la dosis (basándose en mg/kg).
- Cuanto mayores sean los factores de riesgo (edad, fiebre, sepsis, enfermedad renal, deshidratación) más pequeña será la dosis.
- En los pacientes gerontes o en los que se sospecha enfermedad renal, aumentar el intervalo entre dosis de cada 8 horas a cada 16-24 horas.
- Determinar la creatinina sérica previo al tratamiento y ajustar la dosis basándose en los cambios de este parámetro, aun cuando se mantenga dentro del rango normal.
- Controlar los cambios en el sedimento de la orina (por ej., presentación de cilindros) o la capacidad de concentración. No es muy útil en pacientes con infección del tracto urinario.
- 6) El control terapéutico de la droga se recomienda siempre que sea posible.
 - a) 2 mg/kg IV, IM o SC (evitar el uso o reducir la dosis en los pacientes con insuficiencia renal; se recomienda el control terapéutico de la droga, en particular en los animales jóvenes) (Vaden y Papich, 1995).
 - b) Para las infecciones en el tracto urinario: 1-2 mg/kg SC cada 8 horas (Brovida, 2003b).
 - c) Para sepsis: 2-4 mg/kg, IV, 3 veces por día (cada 8 horas) (Tello, 2003b).
 - d) Caninos:

Para infecciones sistémicas de tejidos blandos: 1-1,7 mg/kg IV cada 8 horas, o 3-5,1 mg/kg IV cada 24 horas, durante no más de 7 días.

Para las infecciones sistémicas: 2 mg/kg SC cada 8-12 horas, o 4-6 mg/kg SC cada 24 horas, durante no más de 7 días.

Para la bacteriemia persistente: 3-5 mg/kg IV, IM o SC, cada 8 horas, o 9-15 mg/kg IV, IM o SC cada 24 horas, durante 7 días o menos (Greene, Hartmann y col., 2006).

e) Felinos

Para infecciones sistémicas de tejidos blandos: 2 mg/kg IV, IM o SC cada 12 horas, o 4 mg/kg IV, IM o SC cada 24 horas, durante 5 días o menos.

Para la bacteriemia persistente: 2 mg/kg IV, IM, SC cada 8 horas, o 6 mg/kg IV, IM o SC cada 24 horas, durante 5 días o menos. (Greene, Hartmann y col., 2006).

EQUINOS:

Para las infecciones susceptibles:

 a) 1-1,7 mg/kg cada 8 horas IV lenta o IM (nota: esta es una dosis para personas y debe ser usada sólo como una pauta general) (Walker, 1992).

LLAMAS:

Para infecciones susceptibles:

 a) 4 mg/kg IV cada 24 horas; 0,75 mg/kg IV cada 8 horas (Baird, 2003).

M AVES:

Para las infecciones susceptibles:

- a) 5 mg/kg IM cada 12 horas (Bauck y Hoefer, 1993).
- b) 2,5-5 mg/kg/día; debe ser administrada por vía parenteral (Flammer, 2003b).

REPTILES:

Para infecciones susceptibles:

a) 2,5 mg/kg l vez por día IM (Gauvin, 1993).

Controles

- Eficacia (cultivo, signos clínicos asociados con la infección).
- Toxicidad renal; valores basales de análisis de orina y concentración sérica de creatinina y nitrógeno ureico. A menudo, la aparición de cilindros en la orina es el signo clínico inicial de una inminente nefrotoxicidad. La frecuencia de control durante el tratamiento es un punto controvertido, pero la realización de un análisis de orina y la determinación de la creatinina sérica a diario, no sería demasiado frecuente.
- Se recomienda la supervisión general de la toxicidad vestibular o auditiva.
- Niveles séricos de la droga, si es posible.

Información al cliente

- Con el entrenamiento apropiado, los propietarios pueden dar las inyecciones SC en su casa, pero no debe omitirse el control rutinario de la eficacia y la toxicidad.
- Los clientes deben comprender que existe la posibilidad de presentación de grave toxicidad (renal y ótica) con el uso de este medicamento.

Química/Sinónimos

La tobramicina, un aminoglucósido derivado de *Streptomyces te*nebrarius, se presenta como un polvo higroscópico blanco-blanquecino que es libremente soluble en agua y muy poco soluble en alcohol. La sal sulfato se forma durante el proceso de elaboración. El producto inyectable en comercios es una solución transparente incolora, con el pH ajustado a 6-8 con ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio.

El sulfato de tobramicina también puede ser conocido como: sulfato de tobramicin, Brulamycin®, Gernebcin®, Mytobrin®, Nebcina®, Nebcina®, Nebcina®, Obracin®, Tobra®, Tobra Gobens®, TOBI®, Tobra Laf®, Tobra-cell®, Tobracil®, Tobradistin®, Tobramina®, Tobraneg®, Tobrasix®, Tobrex®, Tomycin® o Trazil®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El sulfato de tobramicina inyectable debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C); evitar el congelamiento y las temperaturas por encima de 40 °C. No usar el producto si evidencia cambio de color.

Si bien el fabricante indica que la tobramicina no debe ser

mezclada con otras drogas, se ha documentado que es físicamente compatible y estable en la mayoría de las soluciones comúnmente administradas por vía IV (no es compatible con dextrosa y soluciones alcohólicas, Polysal, Polisal M o Isolyte E, M o P) y es compatible con las siguientes drogas: aztreonam, sulfato de bleomicina, gluconato d calcio, cefoxitina sódica, lactato de ciprofloxacina, fosfato de clindamicina (no en la misma jeringa), floxacilina sódica, metronidazol (con o sin bicarbonato de sodio), clorhidrato de ranitidina y clorhidrato de verapamilo.

La tobramicina es físicamente incompatibles o sólo compatible en situaciones específicas con las siguientes drogas o soluciones: naftato de cefamandola, furosemida y heparina sódica. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con referencias especializadas o farmacéuticos para obtener información más específica.

La inactivación in vitro de los aminoglucósidos por parte de los antibióticos beta-lactámicos está bien documetada; véanse Interacciones medicamentosas y Consideraciones de laboratorio.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tobramicina, sulfato de (inyectable): 0,8 mg/ml y 1,2 mg/ml (como sulfato) en envases monodosis de 100 ml y 50 ml; 10 mg/ml en frascos de 2 ml; 40 mg/ml y jeringas de 1,5 y 2 ml y frascos de 2 ml y 30 ml. Tobramicina al 0,9% en cloruro de sodio (Hospira); genérico (varios); (Rx).

Tobramicina, sulfato de, (polvo para inyección): frascos de 1,2 g (40 mg/ml después de la reconstitucón), libre de conservantes en frascos hospitalarios con 50 ml; genérico (Amercian Pharmaceutical Partner); (Rx).

Tobramicina (solución para nebulización): 60 mg/ml en ampollas de 5 ml; *TOBI*® (PathoGenesis); (Rx).

También está disponible en preparaciones oftálmicas

TOCAINIDA, CLORHIDRATO DE

Tonocard®

ANTIARRÍTMICO PARA USO ORAL

Consideraciones al recetar

- Antiarrítmico oral con actividad similar a la lidocaína; no se usa con frecuencia en medicina veterinaria
- ▶ Contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad a esta droga o a anestésicos locales tipo amida, y bloqueo AV de 2^{do} o 3^{er} grado, sin marcapasos artificial. Cuidado: insuficiencia cardíaca, anormalidades hematológicas e insuficiencia medular preexistente.
- ▶ Efectos adversos: efectos neurológicos centrales (depresión, ataxia, temblores musculares, etc.) náuseas y vómitos (por lo general, transitorio), efectos cardiovasculares (hipotensión, bradicardia, taquicardia y otras arritmias, y exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva).
- Se han documentando casos en caninos que tras un tratamiento prolongado (>3 meses) desarrollaron toxicidad ocular y renal.

Usos/Indicaciones

La experiencia veterinaria con la tocainida es escasa. Hasta el presente, los caninos constituyen la única especie veterinaria en la que hay suficiente experiencia clínica como para recomendar su uso. Está indicada para el tratamiento por vía oral de las arritmias ventriculares, principalmente la taquicardia ventricular y los complejos ventriculares prematuros. En las personas, la respuesta a la lidocaína puede predecir, la mayoría de las veces, si la tocainida podría ser efectiva.

Farmacología/Acciones

Se considera que la tocainida es un antidisrítmico clase IB (estabilizador de membrana) que demuestra una rápida fijación y disociación a los canales de sodio. Al igual que la lidocaína, la tocainida produce una disminución dependiente de la dosis de la conductancia del potasio y el sodio, lo que da lugar a una reducción de la excitabilidad de las células miocárdicas. La automaticidad, la velocidad de conducción y los períodos refractarios efectivos disminuidos en niveles terapéuticos. En tales niveles se observa poco o ningún aumento de los intervalos PR, los complejos QRS o los intervalos QT. Al igual que la lidocaína, la tocainida tiene poco efecto (si es que lo posee) sobre el tono autónomo.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la tocainida se absorbe con rapidez y casi por completo. La presencia de alimento en el estómago puede alterar la velocidad, pero no la extensión de la absorción. A diferencia de la lidocaína, el efecto de primer paso hepático es mínimo con la tocainida. En las personas, los niveles plasmáticos máximos se producen a las 0,5-2 horas, cuando la droga es administrada con el estómago vacío.

Los aspectos de distribución de la tocainida no han sido descritos por completo. En las personas, el volumen de distribución está en el rango de 1,5-4 L/kg y en el canino es 1,7 L/kg. La tocainida tiene mínima afinidad por las proteínas plasmáticas. Se desconoce si atraviesa la placenta o ingresa en la leche.

Es metabolizada por el hígado, pero hasta el 50% de la dosis se excreta sin cambios, a través de los riñones, en la orina. La alcalinización de esta última puede producir una disminución sustancial en la cantidad de tocainida que se elimina sin cambios a través de los riñones, pero la acidificación de la orina no aumenta la velocidad de excreción. La vida media de eliminación depende de la dosis y, a la dosis clínica usada en los caninos, no está bien descrita.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La tocainida está contraindicada en los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad a esta droga o a los anestésicos locales tipo amida, o en aquellos con bloqueo AV de 2^{do} o 3^{er} grado sin marcapsos artificial.

Usar la droga con cuidado en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que existe la posibilidad de agravar el cuadro. Emplear con precaución en pacientes con anormalidades hematológicas o insuficiencia medular preexistente.

Efectos adversos

Es de esperar que la tocainida exhiba un perfil de reacciones adversas similar al mostrado por la lidocaína, incluyendo anorexia y vómitos como los más pobables. En los caninos, las concentraciones séricas de tocainida superiores a 12 µg/ml han sido asociadas con neurotoxicidad (ataxia, tremor cefálico). Hay casos de caninos que recibieron tocainida durante más de 3 meses y desarrollaron toxicidad ocular (distrofia corneal) y renal.

Los efectos colaterales son comunes en las personas, suelen estar relacionados con la dosis, y son leves y reversibles cuando se suspende la administración de la droga. Los efectos sobre el SNC pueden incluir adormecimiento, depresión, ataxia, tremores musculares, etc. Pueden ocurrir náuseas y vómitos, pero suelen ser transitorios. Los efectos cardiovasculares incluyen hipotensión, bradicardia, taquicardia, otras arritmias y exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva. Rara vez (incidencia inferior al 1%) se presentan en las personas signos clínicos de mielosupresión o alteraciones pulmonares (fibrosis pulmonar, neumonía, paro respiratorio, edema pulmonar, etc.).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La tocainida ingresa en la leche en cantidades significativas y podría causar efectos adversos en las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los caninos tienden a ser más resistentes a los efectos tóxicos agudos de la droga. En un estudio, un grupo de caninos recibió 750 mg/kg en un lapso de 6 horas y la presentación de vómitos fue el único efecto observado con frecuencia; sin embargo, los cambios electrocardiográficos también fueron vistos en algunos animales.

No hay un antídoto específico para la sobredosis con tocainida y el tratamiento tiende a ser de sostén y sintomático. Para más información, véase la monografía Lidocaína. La tocainida puede ser eliminada por medio de hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documen-

tadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo tocainida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS ANTIARRÍTMICOS DE LA CLASE IB (por ej., lidocaína, fenitoína, mexiletina). Cuando se usa tocainida con algún otro antiarrítmico clase IB, la toxicidad puede ser aditiva, con poco o ningún beneficio terapéutico; usar con cuidado cuando se cambia de un agente clase IB a otro.
- CIMETIDINA (y otros bloqueantes H₂). Pueden reducir la biodisponibilidad de la tocainida.
- METOPROLOL. El uso concomitante de este antagonista betaadrenérgico con tocainida puede tener efectos aditivos sobre el índice cardíaco y la presión en el atrio izquierdo; esto puede tener importancia clínica, en particular en los pacientes con síndrome de seno enfermo y alteración de la conducción AV.
- RIFAMPINA. Pude disminuir los efectos de la tocainida por aumento del metabolismo.

Posologías

CANINOS:

- a) 10-20 mg/kg (hasta 25 mg/kg) oral cada 8 horas (Ware, 2000).
- b) 5-10 mg/kg oral 3 veces por día (Atkins, 2003a).
- c) 10-20 mg/kg oral cada 8 horas (Fox, 2003a).
- d) 10-20 mg/kg oral, 2- veces por día (Tilley, 2007).

Controles

- Electrocardiograma.
- Signos clínicos de toxicidad (véase Reacciones adversas); cuando el animal se trata en forma crónica, se aconseja controlar el hemograma completo (nota: en las personas, el fabricante recomienda un hemograma completo con recuento plaquetario semanal durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego, a intervalos periódicos).
- Niveles séricos (el nivel terapéutico en las personas es 3-10 µg/ml), en especial cuando se observan signos clínicos de toxicidad o falta de eficacia.

Información al cliente

- Para que sean efectivas, el animal debe recibir todas las dosis según se hayan prescrito.
- Notificar al veterinario si el animal exhibe sangrado anormal o "moretones", presenta sibilancias, acortamiento del movimiento ventilatorio o tos.
- Si el canino vomita o manifiesta anorexia después de recibir el medicamento, darlo con comida; si los vómitos persisten o el animal manifiesta cambios de conducta o actitud, contactar con el veterinario.

Ouimica/Sinónimos

El clorhidrato de tocainida, un anestésico local del tipo amida, se presenta como un polvo cristalino blanco y con sabor amargo, con un pK_a de 7,8. Es libremente soluble tanto en agua como en alcohol. La tocainida está estructuralmente relacionada con la lidocaína, pero es una amina primaria, mientras que la lidocaína es una amina terciaria. Esta modificación le permite a la tocainida ser resistente al extenso metabolismo de primer paso que sufre la droga posterior a la adminsitración oral.

El clorhidrato de tocainida puede también ser conocido como W-36095, *Tonocard*® o *Xylotocan*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Proteger a las tabletas de la acción de la luz y almanecarlas en envases bien cerrados. A las tabletas comercializadas, se les asigna una fecha de vencimiento de 4 años a partir de su elaboración cuando son envasadas en botellas de polietileno de alta densidad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tocainida, clorhidrato de (tabletas orales): 400 mg y 600 mg; *To-nocard*® (Astra Merck); (Rx).

TOLAZOLINA, CLORHIDRATO DE

Tolazine®

BLOQUEANTE ALFA-ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Bloqueante alfa-adrenérgico usado principalmente para revertir los efectos de la xilacina.
- Contraindicaciones: equinos que exhiben signos de estrés, debilidad, enfermedades cardíacas, bloqueo simpático, hipovolemia o shock, hipersensibilidad, o con enfermedades de las arterias coronarias o cerebrovasculares.
- ▶ Efectos adversos: EQUINOS: taquicardia transitoria, vasodilatación periférica que se manifiesta como sudoración y encías y conjuntivas congestivas; hiperalgesia de los labios (lamido y chasquido labial); piloerección; descarga lagrimal y nasal transparente; fasciculaciones musculares; aprensión.

Usos/Indicaciones

La tolazolina está aprobada e indicada para revertir los efectos asociados con la xilacina en los equinos. También se la ha usado con este propósito en muchas otras especies, pero hay menos datos acerca de su seguridad y eficacia.

En las personas, los principales empleos de la tolazolina son: tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en los recién nacidos, terapia adyuvante y diagnóstico de los desórdenes vaso-espásticos periféricos, y en la prueba de provocación para el glaucoma después de la inyección subconjuntival.

Farmacología/Acciones

Por medio de una relajación directa del músculo liso vascular, la tolazolina tiene efectos vasodilatadores directos y disminuye la resistencia vascular periférica. También es un bloqueante competitivo alfa₁ y alfa₂-adrenérgico, lo cual explica su mecanismo para la reversión de los efectos de la xilacina. La tolazolina tiene una rápida acción (por lo general dentro de los 5 minutos posteriores a la administración IV), pero tiene una corta duración de acción y puede ser necesaria la repetición de las dosis.

Farmacocinética

Después de la inyección IV en los equinos, la tolazolina se dis-

tribuye ampliamente. Los estudios en animales han demostrado que la tolazolina se concentra en el hígado y los riñones. La vida media en los equinos a la dosis recomendada es 1 hora, aproximadamente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El fabricante no recomienda el uso en los equinos que exhiben signos de estrés, debilidad, enfermedad cardíaca, bloqueo simpático, hipovolemia o shock. El uso seguro en potrillos no ha sido establecido y algunos creen que no debería administrarse en ellos, ya que se han descrito reacciones adversas y hasta la muerte.

La tolazolina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o con enfermedad coronaria o cerebrovascular. Las personas que tienen alguna de las condiciones contraindicadas, deben proceder con cautela extra cuando manipulan este producto.

Efectos adversos

En los equinos, los efectos adversos que pueden ocurrir incluyen: taquicardia transitoria; vasodilatación periférica (manifestada por sudoración y encías y conjuntivas congestivas); hiperalgesia de los labios (lamido y chasquido labial); piloerección; descarga lagrimal y nasal transparente; fasciculaciones musculares; aprensión. Los efectos adversos disminuyen con el tiempo y, en la mayoría de los casos, desaparecen a las 2 horas posadministración. Los posibles efectos adversos aumentan si la tolazolina es dada en dosis más altas que las recomendadas, o si la xilacina no ha sido previamente administrada.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad de su uso durante la gestación, en animales reproductores o en lactantes no ha sido establecida. No se sabe si la droga ingresa en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los equinos que reciben sólo tolazolina (sin xilacina previa), dosis de hasta 5 veces la recomendada pueden provocar hipermotilidad gastrointestinal con flatulencia y defecación, o intentos por defecar. Algunos equinos exhiben cólicos leves y diarrea transitoria. La conducción intraventricular se enlentece cuando los equinos son sobredosificados, con prolongación del complejo QRS. Pueden presentarse arritmias ventriculares, las que podrían conducir a la muerte, con altas sobredosis (5 veces por encima de la recomendada). En las personas, la efedrina (NO la epinefrina ni la norepinefrina) ha sido recomendada para el manejo de la hipotensión grave provocada por la tolazolina.

Una llama que recibió 4,3 mg/kg IV, repetidos 45 minutos más tarde (aproximadamente una dosis 5 veces superior a la recomendada) desarrolló singos de ansiedad, hiperestesia, profusa salivación, hipermotilidad del tracto gastrointestinal, diarrea, convulsiones, hipotensión y taquipnea. El tratamiento que incluyó la administración IV de diazepam, fenilefrina y líquidos, y el suplemento con oxígeno, fue exitoso (Reed, Duke y col., 2000).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo tolazolina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ALCOHOL. Puede ocurrir acúmulo de acetaldehído si la tolazolina y el alcohol son dados en forma simultánea.

■ EPINEFRINA, NOREPINEFRINA. Si se dan grandes dosis de tolazolina con epinefrina o norepinefrina, podría producirse una caída paradójica de la presión sanguínea, seguida por un aumento precipitoso.

Posologías

EQUINOS:

Para revertir los efectos de la xilacina:

a) 4 mg/kg IV lenta (4 ml/100 kg de peso); la velocidad de administración se debe aproximar a 1 ml/segundo (Prospecto del producto; *Tolazine*® - Lloyd Laboratories).

■ CANINOSY FELINOS:

Para revertir los efectos de la xilacina:

a) 4 mg/kg IV lenta (4 ml/100 kg de peso); la velocidad de administración es, aproximadamente, 1 ml/seg (Instrucciones en el Prospecto del producto; *Tolazine®* - Lloyd Laboratories; Nueva Zelanda).

Nota: si se desea la reversión, la alta concentración (100 mg/ml) de la droga para uso veterinario puede hacer que la dosificación precisa sea difícil; la yohimbina o los productos con tolazolidina aprobados para empleo en medicina humana (25 mg/ml) pueden ser una alternativas más seguras que *Tolazine*® (100 mg/ml). Nota: el producto *Tolazine*® no está aprobado para su administración en caninos y felinos en los Estados Unidos y el fabricante no recomienda su uso en esas especies.

■ LLAMAS/ALPACAS:

Para revertir los efectos de la xilacina/ketamina:

- a) 2 mg/kg IM (DuBois, Prado y col., 2004).
- b) 1-2 mg/kg IV o IM: cuidado: se ha informado muerte súbita después de la administración de tolazina a altas dosis por vía IV rápida (Anderson, 2005).

AVES:

Para revertir a los agonistas alfa₂-adrenérgicos (por ej., xilacina, detomidina, etc.):

a) 15 mg/kg IV (Clyde y Paul-Murphy, 2000).

■ CIERVOS

Nota: no aprobado en los Estados Unidos para su uso en animales destinados a consumo.

Para revertir los efectos de la xilacina:

 a) 2-4 mg/kg IV lenta; titular hasta efecto; tiempo de retiro previo a faena: 30 días (Instrucciones en el prospecto del producto; *Tolazine®* - Lloyd Laboratories; Nueva Zelanda).

BOVINOS:

Nota: no aprobado en los Estados Unidos para su uso en animales destinados a consumo.

Para revertir los efectos de la xilacina:

a) 2-4 mg/kg IV lenta; titular hasta efecto. Tiempo de retiro previo a faena = 30 días (Instrucciones en el prospecto del producto; *Tolazine®* - Lloyd Laboratories; Nueva Zelanda).

OVINOSY CAPRINOS:

Nota: no aprobado en los Estados Unidos para su uso en animales destinados a consumo.

Para revertir los efectos de la xilacina:

a) 2-4 mg/kg IV lenta; titular hasta efecto; tiempo de retiro previo a faena: 30 días (Instrucciones en el prospecto del producto; *Tolazine*® - Lloyd Laboratories; Nueva Zelanda).

- b) Caprinos: 1-2 mg/kg, IV; invectarla lentamente hasta efecto (Hooper, 2002).
- c) Ovinos: 2,2 mg/kg, IV, lenta (Snyder, 2006).

Controles/Información al cliente

- Reversión de los efectos (eficacia).
- Efectos adversos (véanse los ya descritos). Debido a los riesgos asociados con el uso de la xilacina y la reversión con la tolazolina, estas drogas deben ser administradas y controladas sólo por un profesional veterinario

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de tolazolina, un bloqueante alfa-adrenérgico, está estructuralmente relacionado con la fentolamina. Se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino con sabor amargo y leve olor aromático. Es libremente soluble en etanol o agua. El producto inyectable comercializado para su empleo en medicina humana tiene un pH de 3-4.

El clorhidrato de tolazolina también puede ser conocido como: clorhirato de benzazolina, tolazolinium chloratum, *Priscol®*, *Priscoline®*, *Tolazine®* o *Vaso-Dilatan®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto inyectable disponible en el comercio debe ser almacenado a 15-30 °C y protegido de la luz. La droga es físicamente compatible con las soluciones comúnmente utilizadas por vía IV.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Tolazolina, clorhidrato de (inyectable): 100 mg/ml en frascos multidosis de 100 ml; *Tolazine*® (Lloyd); (Rx). Aprobado para su uso en equinos; no emplear en animales destinados a consumo.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

TOLTRAZURIL

Baycox®

ANTIPROTOZOÁRICO/ANTICOCCIDIOS

Consideraciones al recetar

- ▶ Antiprotozoárico aprobado para el tratamiento de los coccidios en las aves de corral (en Europa).
- Puede ser considerado una alternativa para el tratamiento de la coccidiosis en caninos y felinos, y para el estadio de expulsión de oocistos en la toxoplasmosis felina.
- No se comercializa en los Estados Unidos; debe ser legalmente importado.
- ▶ El perfil de efectos adversos no está bien descrito.

Usos/Indicaciones

El toltrazuril es un agente antiprotozoárico que puede ser considerado como una alterativa para el tratamiento para la coccidiosis en caninos y felinos, infecciones por *Hepatozoon*, o para tratar el estadio de expulsión de oocistos en la toxoplasmosis felina. También ha sido usado para el tratamiento de lagartos (Dragón barbudo) con alta carga parasitaria.

El toltrazuril tiene actividad contra parásitos del género *Hepatozoon*, pero hay otras drogas (por ej., imidocarb, primaquina, doxiciclina) que son usadas con más frecuencia.

Si bien el toltrazuril ha sido empleado para tratar a la mieloencefalitis protozoárica equina causada por *Sarcocystis neurona*, se prefiere el uso de productos aprobados actualmente disponibles (por ej., nitazoxanida, ponazuril, pirimetamina/sulfadiacina).

El toltrazuril ha sido utilizado en algunos países para el tratamiento de *Isospora suis* en cerditos.

Farmacología/Acciones

El toltrazuril es el compuesto madre del ponazuril (toltrazuril sulfona). Su mecanismo de acción no está bien comprendido, pero parece inhibir los sistemas enzimáticos de los protozoarios.

El tortrazuril tiene actividad contra *Hepatozoon, Isospora, Sarcocystis, Toxoplasma* y todos los estadios intracelulares de coccidios.

Farmacocinética

Se cuenta con poca información. El toltrazuril es absorbido en un 50% después de la administración oral en las aves de corral. Las concentraciones más altas se encuentran en el hígado; se metaboliza con rapidez al derivado sulfona (ponazuril).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El toltrazuril no debería ser usado en los pacientes que han mostrado reacciones previas de hipersensibilidad a esta droga o a otros antiprotozoáricos derivados de las triazonas (por ej, ponazuril, diclazuril).

El principal metabolito del toltrazuril persiste en el ambiente y puede contaminar los pozos de agua; sin embargo, parece haber poco riesgo de una contaminación ambiental significativa cuando el toltrazuril es usado en caninos, felinos, equinos u otros animales de compañía (aves o reptiles mascotas).

Efectos adversos

Parece ser una droga bien tolerada en las aves. En los mamíferos, no se ha descrito bien su perfil de efectos adversos. Podrían ocurrir alteraciones gastrointestinales. Algunos equinos que recibieron ponazuril (una droga relacionada) desarrollaron ampollas en la nariz y la boca, y algunos evidenciaron erupciones o urticaria durante los ensayos a campo.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se encontró información sobre la seguridad del uso de la droga en reproducción y lactancia; evaluar los posibles riesgos vs los beneficios de su empleo durante la preñez o la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay muy poca información. Dosis de hasta 10 veces la recomendada en equinos fueron toleradas sin la presentación de efectos adversos significativos. Una sobredosis equivalente a 5 veces la recomendada en aves de corral ha sido bien tolerada sin que se advirtieran signos clínicos. Se observó disminución de la ingesta de agua con sobredosis que superaron 5 veces la dosis recomendada.

Interacciones medicamentosas

Ninguna informada.

Consideraciones de laboratorio

No se observó ninguna.

Posologías

CANINOS:

a) Para la coccidiosis (cistoisosporosis): 10-20 mg/kg, oral, 1

- vez a todos los cachorros, a las 3-4 semanas de edad; esto ayudará a prevenir problemas asociados con la coccidiosis intestinal (Daugschies, Mundt y col., 2000).
- Para la coccidiosis: 15 mg/kg, oral, 1 vez al día, durante 3-6 días (Dubey y Greene, 2006).

M FELINOS:

- a) Para el ciclo enteroepitelial de la toxoplasmosis (eliminación de oocistos): 5-10 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 2 días (Dubey y Lappin, 2006).
- b) Para la coccidiosis: 30 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 2-3 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

AVES:

 a) Para la coccidiosis en aves rapaces: 7 mg/kg, oral, 1 vez por día, durante 2-3 días (Jones, 2004b).

REPTILES

a) Para la parasitosis en el Dragón barbudo: 5-15 mg/kg, oral,
 1 vez por día, durante 3 días (Kramer, 2006).

Controles

■ Eficacia clínica.

Información al cliente

■ Evitar el contacto directo con este medicamento; el fabricante recomienda utilizar guantes de goma cuando se maneja la solución al 2,5%. Lavar la piel expuesta después de usar el producto.

Química/Sinónimos

El toltrazuril es un antiprotozoárico (anticoccidios) derivado de la triazinona, relacionado con otros antiprotozoáricos (como el ponazuril). El producto al 2,5% comercializado (en Europa) para uso oral es una solución alcalina, transparente, incolora a marrónamarillenta que también contiene trietanolamina a 30 mg/ml y polietilenglicol a 80,7 mg/ml. El toltrazuril tiene un peso molecular de 425.4

El toltrazuril también puede ser conocido como Bay-Vi-9142, toltrazurilo, toltrazurilum y *Baycox*®.

Almacenamiento/Estabilidad

La solución al 2,5% debe ser almacenada a temperaturas de 25 °C o inferiores.

Las diluciones en el agua de bebida más concentradas que 1:1000 (1 ml de una solución al 2,5% en 1 L de agua) pueden precipitar. Después de la dilución, la solución resultante es estable durante 24 horas. Se recomienda desechar el agua de bebida medicada no consumida después de 24 horas de su preparación.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en los Estados Unidos.

En algunos países europeros: toltrazuril en solución al 2,5% (25 mg/ml) para diluir en el agua de bebida, en envases de 1 L; *Bay-cox® 2,5% Solution* (Bayer); (Rx). Aprobado para el tratamiento de la coccidiosis en aves de corral. En el Reino Unido, el tiempo de retiro previo a faena es 18 días para las aves de corral. No apto para el uso en aves productoras de huevos destinados a consumo humano.

La FDA podría permitir la importación legal de este medicamento para su uso compasivo en animales; para más información, véase Instrucciones para la importación legal de drogas para uso compasivo en los Estados Unidos en el Apéndice.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

TOPIRAMATO

Topamax®

ANTICONVULSIVANTE

Consideraciones al recetar

- Medicamento anticonvulsivante que puede ser útil para los desórdenes convulsivantes en los perros, en particular, para la actividad convulsivante parcial; puede ser beneficioso para el tratamiento de los gatos; hay porca información disponible.
- Vida media muy corta en los perros (2-4 horas), pero la actividad terapéutica puede persistir en forma secundaria a una alta afinidad por los receptores cerebrales.
- ▶ El perfil de efectos adversos puede incluir malestar gastrointestinal, inapetencia e irritabilidad en los caninos; en los felinos, se ha observado sedación e inapetencia.
- ► El costo puede ser un punto a considerar; en la actualidad se dispone de genéricos.

Usos/Indicaciones

El topiramato puede ser útil para el tratamiento de las convulsiones en caninos, en particular para la actividad convulsivante parcial. También puede ser beneficioso para el tratamiento de los gatos, pero hay poca información disponible.

Farmacología/Acciones

Si bien se desconoce el mecanismo exacto de su acción anticonvulsivante, el topimarato posee tres propiedades que probablemente tengan un papel en su actividad: en forma dependiente del tiempo, bloquea los potenciales de acción, ejercidos repetitivamente por la despolarización sostenida de las neuronas; aumenta la frecuencia con que el GABA activa los receptores GABA, y antagoniza los receptores cainita/AMPA sin afectar el subtipo de receptor NMDA. Las acciones del topimarato dependen de la concentración; los primeros efectos se observan con 1 μ mol y son máximos con 200 μ mol. Es un débil inhibidor de las isoenzimas II y IV de la anhidrasa carbónica, pero se cree que este efecto no contribuye significativamente a sus acciones antiepilépticas.

Farmacocinética

En los perros, el topiramato se absorbe rápidamente después de la administración oral, pero la biodisponibilidad absoluta varía entre 30-60%. El rango de vida media es 2-4 horas después de múltiples dosis. Comparativamente, la vida media en las personas adultas es de alrededor de 21 horas, pero es más corta en los niños. En los pacientes humanos, la droga no se metaboliza extensamente y alrededor del 70% se excreta sin cambios en la orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El topiramato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debería ser usado con precaución (en las personas) con deterioro de la función hepática o renal.

Efectos adversos

Debido a que esta droga rara vez es usada en pacientes veterinarios, se desconoce el perfil preciso de efectos adversos. En los caninos, los efectos adversos con mayor prevalencia incluyen: malestar gastrointestinal, inapetencia e irritabilidad. En los felinos, se ha observado sedación e inapetencia.

En las personas, los efectos adversos más probables incluyen somnolencia, mareo, nerviosismo, confusión y ataxia. Muy rara vez se presenta miopía aguda con glaucoma de ángulo cerrado secundario. La incidencia de cálculos renales es 2-4 veces más alta en los pacientes que están tomando topiramato que en la población general.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Se han observado efectos teratogénicos en ratas y ratones que recibieron dosis equivalentes a aquéllas usadas en las personas.

El topiramato ingresa en la leche materna; administrar con cuidado en los pacientes en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hubo 132 exposiciones a topiramato informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc-aspca.org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 113 fueron caninos (10 con signos clínicos) y 19 fueron felinos (4 con signos clínicos). Los hallazgos comunes registrados en los caninos, en orden drecreciente de frecuencia, incluyeron: ataxia, letargia, ansiedad, desorientación y sacudidas de la cabeza. Los hallazgos comunes en felinos, registrados en orden decreciente de frecuencia, incluyeron: vómitos, ataxia y letargia.

Las sobredosis en las personas han causado convulsiones, somnolencia/letargia, dificultad para hablar, visión doble y borrosa, estado mental deprimido/estupor, ataxia, acidosis metabólica, hipotensión, agitación y dolor abdominal.

El tratamiento consiste en aplicar los protocolos de vaciamiento intestinal, si la ingestión fue reciente, y la terapia de sostén que corresponda. La hemodiálisis es efectiva para aumentar la eliminación del topiramato del cuerpo.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo topiramato, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMITRIPTILINA. El topiramato puede aumentar los niveles.
- INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA (por ej., acetazolamida, diclorfeniramida, etc.). Usados al mismo tiempo que el topiramato pueden aumentar el riesgo de formación de cálculos renales.
- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Pueden exacerbar los efectos adversos del topiramato.
- LAMOTRIGINA. Puede aumentar los niveles de topiramato.
- FENITOÍNA. Puede disminuir los niveles de topiramato; los niveles de fenitoína pueden aumentar.
- ÁCIDO VALPROICO. Los niveles de topiramato y ácido valproico pueden resultar disminuidos.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones o consideraciones de laboratorio

específicas. Las concentraciones plasmáticas del topiramato no suelen ser controladas en las personas, pero se piensa que los niveles terapéuticos varían entre 2-25 mg/L.

Posologías

CANINOS:

- a) Como anticonvulsivante de segunda línea: 5-10 mg/kg, cada 12 horas (Shell, 2003c).
- b) Como tratamiento alternativo para las convulsiones focales y las generalizadas refractarias: 5-10 mg/kg, oral, 2 veces por día (Smith, 2002b).
- Dosis inicial de 2-10 mg/kg, oral, cada 12 horas (Podell, 2006a).
- d) 5-10 mg/kg, oral, 2 veces por día; comenzar a la dosis más baja para reducir la presentación de efectos adversos (Kortz, 2005).

FELINOS:

 a) 12,5-25 mg (dosis total), oral, cada 8-12 horas (Podell, 2006a).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Los clientes deben saber que el uso clínico de este agente es de naturaleza "experimental" en los pacientes veterinarios, que los caninos deben ser dosificados más a menudo, y cuáles son los posibles costos.
- Los clientes no deben detener el tratamiento en forma abrupta porque pueden ocurrir convulsiones de "rebote".
- Los clientes deben llevar un registro diario de las convulsiones que ayude a determinar la eficacia del fármaco.

Química/Sinónimos

El topiramato, un antielpiléptico sulfamato derivado de la D-fructosa, es un polvo cristalino blanco con sabor amargo. Su solubilidad en agua es 9,8 mg/ml; es libremente soluble en alcohol.

El topiramato también puede ser conocido como: McN-4853, RWJ-17021, *Epitomax*®, *Topamac*®, *Topamax*® o *Topimax*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas de topiramato deben ser almacenadas en envases herméticos, a temperatura ambiente (15-30 °C), protegidas de la humedad. Las cápsulas deben guardarse en recipientes herméticos, a temperaturas por debajo de los 25 °C y protegidas de la humedad.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Topiramato: tabletas de 25 mg, 50 mg y 100 mg; cápsulas de 15 mg y 25 mg; *Topomax*® (Ortho-McNeil); genérico; (Rx).

TORSEMIDA

Demadex®, Torasemida

DIURÉTICO DEL ASA

Consideraciones al recetar

- Potente diurético del asa que podría ser útil como terapia adyuvante de la insuficiencia cardíaca congestiva en caninos y felinos; muy poca información disponible sobre su uso clínico en medicina veterinaria
- Aproximadamente 10 veces más potente, con acción diurética más prolongada y mayor ahorro de potasio (en caninos) que la furosemida.
- Puede ser más costoso que la furosemida, pero en la actualidad se consiguen tabletas genéricas.

Usos/Indicaciones

La torsemida es un diurético del asa similar a la furosemida, pero es más potente, su efecto diurético es más prolongado y no causa tanta pérdida de potasio (en los perros). Si bien su uso clínico en caninos y felinos ha sido mínimo hasta el momento, podría ser útil como terapia adyuvante de la insuficiencia cardíaca congestiva en caninos y felinos, en particular en aquellos pacientes que son refractarios a la furosemida.

Farmacología/Acciones

La torsemida, al igual que la furosemida, inhibe la reabsorción de sodio y cloruro en la rama ascendente del asa de Henle por medio de la interferencia con el sitio de unión de cloruros en el sistema de cotransporte 1Na⁺, 1K⁺, 2Cl⁻.

La torsemida aumenta la excreción renal de agua, sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio, hidrógeno, amonio y bicarbonato. En los caninos, la excreción de potasio es afectada en mucho menor medida que la del sodio (20:1); esta relación equivale casi al doble de la relación Na:K excretada con la furosemida. En los felinos, los efectos de la torsemida sobre la excreción de potasio parecen ser similares a los causados por la furosemida. En los caninos, la torsemida parecería tener diferentes efectos sobre la aldosterona, en comparación con la furosemida. Cuando se la compara con la furosemida, la torsemida aumenta los niveles plasmáticos de aldosterona e inhibe la cantidad de aldosterona unida a los receptores; sin embargo, se debe realizar una investigación adicional para determinar la importancia clínica de estos efectos.

Farmacocinética/Farmacodinámica

Hay poca información al respecto. La biodisponibilidad oral es 80-100% en caninos y felinos. La vida media de eliminación en los perros es de unas 8 horas, la cual es más prolongada que la de la furosemida. En dicha especie, la actividad diurética comienza dentro de la hora de haber sido administrada, con una concentración máxima que se alcanza a las 2 horas y persiste durante 12 horas, aproximadamente.

En los gatos, la diuresis máxima se produce a las 4 horas posadministración y persiste durante 12 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La torsemida no debería ser usada en animales con hipersensibilidad conocida a esta droga u otras sulfonilureas, o en pacientes anúricos.

Se debe administrar con cuidado en aquellos pacientes con disfunción hepática significativa, hiperuricemia (puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico) o diabetes mellitus (puede aumentar la glucemia).

La ARCI (Asociación Internacional de Comisarios de Carrera) ha clasificado a esta droga como sustancia clase 3 cuando se la usa en equinos.

El producto inyectable debe ser administrado por vía IV lenta, en un lapso de 2 minutos. Se ha registrado ototoxicidad en personas que recibieron diuréticos del asa por vía IV rápida.

Efectos adversos

El perfil de efectos adversos para caninos y felinos no ha sido establecido debido a su escaso uso en medicina veterinaria. La furosemida, una droga relacionada, puede inducir alteraciones hidroelectrolíticas. Los pacientes deben ser controlados en relación con su equilibrio hidroelectrolítico (en especial, potasio, calcio, magnesio y sodio). Puede manifestarse azotemia prerrenal si ocurre deshidratación moderada a grave. Es probable que la hiponatremia sea el principal punto de interés, pero también puede presentarse hipocalcemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. Los animales con normal ingesta de agua y comida tienen muchas menos probabilidades de desarrollar desequilibrios hidroelectrolíticos que aquellos con ingesta anormal.

Otros posibles efectos adversos incluyen alteraciones gastrointestinales, efectos hematológicos (anemia, leucopenia), debilidad e inquietud. La torsemida, a diferencia de la furosemida, al parecer rara vez causa efectos ototóxicos en las personas; dosis muy altas en los animales de laboratorio han inducido ototoxicidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras que recibieron 25 mg/kg/día.

No se han detectado efectos teratogénicos en ratas y conejas preñadas que recibieron respectivamente, dosis hasta 15 y 5 veces la recomendada en las personas. Las dosis más elevadas aumentaron la resorción fetal, disminuyeron el peso promedio de las crías, y demoraron la osificación de los fetos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

No se sabe si la torsemida ingresa en la leche, pero la furosemida sí lo hace. La importancia clínica para las crías lactantes es desconocida.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los caninos, la DL_{50} oral es superior a los 2 g/kg. El desequilibrio hidroelectrolítico es el efecto más probable asociado con la sobredosis. Considerar la realización de protocolos de vaciamiento intestinal en caso de ingestión de una cantidad grande o desconocida de la droga. La sobredosis aguda debe ser manejada por medio de la observación del estado hidroelectrolítico y ácido/base, y terapia de sostén cuando ésta se requiera.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo torsemida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ INHIBIDORES DE LA ECA (por ej., enalapril, benacepril). Aumen-

tan los riesgos de hipotensión, en particular, en pacientes que tienen depleción de volumen o sodio secundario al uso de diuréticos.

- AMINOGLUCÓSIDOS (gentamicina, amikacina, etc.). Otros diuréticos han sido asociados con el aumento de los riesgos de ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. Se desconoce si la torsemida puede también tener estos efectos y, si los tiene, si ellos son de importancia clínica.
- ANFOTERICINA B. Los diuréticos del asa pueden aumentar los riesgos de desarrollo de nefrotoxicidad.
- DIGOXINA. Puede aumentar el área bajo la curva de la torsemida en un 50%, pero es improbable que esto tenga importancia clínica; la hipopotasemia inducida por la torsemida puede aumentar la posibilidad de intoxicación por digitálicos.
- LITIO. La torsemida puede reducir la depuración del litio.
- AINE. Algunos AINE pueden reducir los efectos natriuréticos de la torsemida.
- PROBENECIDA. Puede reducir la eficacia diurética de la torsemida.
- SALICILATOS. La torsemida puede reducir la excreción de salicilatos.

Consideraciones de laboratorio

 La torsemida puede afectar los niveles séricos de electrólitos, glucosa, ácido úrico y nitrógeno ureico.

Posologías

CANINOSY FELINOS:

Si bien no se encontraron referencias sobre dosis, la torsemida podría ser considerada como una alternativa a la furosemida, en particular, en los pacientes que han sido refractarios al tratamiento con furosemida. La torsemida es unas 10 veces más potente que la furosemida, de forma tal que se podría comenzar con el 10% de la dosis de esta última. Como la torsemida tiene un efecto diurético más persistente (aproximadamente 12 horas), la frecuencia de administración también puede ser disminuida.

Controles

- Concentraciones séricas de electrólitos, nitrógeno ureico, creatinina, glucosa (si el paciente es diabético).
- Estado de hidratación.
- Presión sanguínea, si está indicado.
- Signos clínicos de edema, peso del paciente (si está indicado).

Información al cliente

Contactar con el veterinario si se presentan signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico. Manifestaciones tales como excesiva sed, letargia, inquietud, aumento de la micción, alteración gastrointestinal y rápida frecuencia cardíaca pueden indicar problemas en el equilibrio hidroelectrolítico.

Química/Sinónimos

La torsemida es un diurético del asa derivado de la piridil sulfonilurea que se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino. Es casi insoluble en agua y poco soluble en alcohol. El producto inyectable tiene un pH >8,3.

La torsemida también puede ser conocida como AC-3525, AC 4464, BM-02.015, JDL-464 y *Demadex®*. Los nombres comerciales incluyen *Torem®* y *Unat®*.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La torsemida (en tabletas y como solución inyectable) debe ser almacenada por debajo de los 40 °C (preferiblemente a 15-30 °C); protegerla del congelamiento.

La forma inyectable es estable en cloruro de sodio al 0,9%, cloruro de sodio al 0,45% o dextrosa al 5% en agua. Cuando se administra IV diluida, los fabricantes recomiendan lavar la guía de administración IV para evitar incompatibilidades con otras drogas secundarias al pH alto de la torsemida.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA

Torsemida (tabletas): 5 mg, 10 mg, 20 mg y 100 mg; *Demadex*® (Roche), genérico; (Rx).

Torsemida (inyectable): 10 mg/ml en ampollas de 2 ml y 5 ml; *Demadex*® (Roche).

TRAMADOL, CLORHIDRATO DE

Ultram®

AGONISTA OPIÁCEO DE RECEPTORES mu

Consideraciones al recetar

- Agonista opiáceo sintético de receptores mu, que también inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina.
- ▶ Puede ser útil como analgésico y antitusivo.
- No es un fármaco controlado en los Estados Unidos, pero tiene la posibilidad de sufrir abuso por parte de las personas.
- Parece ser bien tolerado en los perros; la sedación es el efecto adverso más probable.
- Evitar su uso junto con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ej., fluoxetina) o inhibidores de la MAO (por ej., selegilina).
- De Costo relativamente bajo.

Usos/Indicaciones

El tramadol puede ser útil como terapia alternativa o adyuvante del dolor o la tos en los perros y, posiblemente, los gatos. Cuando se lo usa combinado con AINE, puede tener particular utilidad para los cuadros de dolor crónico en los caninos. El tramadol administrado por vía epidural también puede servir como analgésico en los equinos, pero no hay una formulación comercial apropiada disponible en los Estados Unidos.

Farmacología/Acciones

El tramadol es un agonista opiáceo de acción central que actúa principalmente sobre los receptores *mu*, pero también inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina. Estas acciones farmacológicas contribuyen a sus propiedades analgésicas. Al menos un me-

tabolito (O-desmetiltramadol o M1) tiene actividad. Cuando se lo comparó con el tramadol en estudios en animales de laboratorio, el M1 fue 6 veces más potente como analgésico y su potencia de unión a los receptores *mu* fue 20 veces más elevada. La naloxona sólo antagoniza parcialmente los efectos analgésicos del tramadol.

Farmacocinética

En los perros, la biodisponibilidad después de la administración oral es de casi el 65%, pero hay una significativa variabilidad entre pacientes. El volumen de distribución aproximado es 3,8 L/kg. La depuración corporal total y la vida media son 55 ml/kg/minuto y 1,7 horas, respectivamente. El tramadol es extensamente metabolizado a través de varias vías metabólicas. Al menos un metabolito (M1) tiene actividad agonista, pero es un metabolito menor en los perros; el M1 tiene una vida media de unas 2 horas después de la administración oral de tramadol en caninos.

Un estudio realizado en 8 gatos, usando la tableta oral de liberación inmediata, mostró una gran variabilidad entre pacientes respecto a su absorción (en dos felinos, no hubo suficiente cantidad de datos para analizar). La vida media de eliminación para la droga madre fue de 2,5 horas; para el M1, fue 4,5 horas. Los efectos neurológicos (midriasis, disforia) fueron vistos en el 25% de los gatos (2 de 4 hembras) incluidos en el grupo de prueba; la droga no resultó palatable para los felinos (Papich y Bledsoe, 2007).

En los potrillos neonatos y al destete, el tramadol tiene una farmacocinética diferente. Posterior a la administración oral, los neonatos (2 semanas de edad) mostraron una mayor biodisponibilidad (53% vs 20%) y un menor tiempo para alcanzar la concentración máxima (1 hora vs 1,25 horas) respecto a los animales al destete (4 meses de edad). La vida media de eliminación no varió significativamente (aproximadamente, 2 horas). El metabolito activo (M1) permaneció por encima de la concentración terapéutica documentada en las personas durante 3 horas en los neonatos y 8 horas en los potrillos destetados (Stewart, Boothe y col., 2006).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El tramadol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a esta droga u otros opioides. El producto combinado con acetaminofeno está contraindicado en felinos.

Usar con cautela junto con otras drogas que puedan causar depresión respiratoria o del SNC. Debido a que el tramadol ha causado convulsiones en las personas, debe ser administrado con precaución en los animales con desórdenes convulsivantes pre-existentes o que están recibiendo drogas que puedan disminuir el umbral convulsivante. Al igual que otros opiáceos, el tramadol debe ser empleado con cuidado en pacientes gerontes o con extrema debilidad. Los pacientes con deterioro de la función renal o hepática pueden requerir un ajuste de la dosis.

Si bien el riesgo de dependencia física es menor que con otros opiáceos, ésta se ha documentado en las personas. La administración de la droga debe ser suspendida gradualmente en los animales que la han recibido por tiempo prolongado. Si bien no es una sustancia controlada en los Estados Unidos, las personas pueden hacer abuso del tramadol y se ha informado una significativa desviación del propósito de uso de la droga. Los veterinarios deberían estar alertas a los "clientes" en busca de tramadol para sus mascotas.

Efectos adversos

El tramadol parece ser bien tolerado en los caninos. Podría causar varios efectos adversos asociados con sus acciones farmacológicas, incluyendo: alteraciones sobre el SNC (excesiva sedación, agitación, ansiedad, tremor y mareo) o gastrointestinales (inapetencia, vómitos, constipación a diarrea).

Se cuenta con muy poca información sobre los efectos adversos en felinos. Disforia, midriasis y rechazo a tomar la droga (falta de palatabilidad) son efectos registrados.

Aproximadamente el 10% de las personas que han recibido la droga desarrollaron prurito. La formulación inyectable puede causar depresión cardiorrespiratoria.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) A dosis 3-15 veces superiores a la usual, el tramadol fue embriotóxico y fetotóxico en los animales de laboratorio. El tramadol y su metabolito activo ingresan en la leche materna en niveles muy bajos, pero la seguridad de la droga en neonatos no ha sido establecida.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación oral aguda puede causar depresión respiratoria, letargia, coma, convulsiones, paro cardíaco y muerte

Hubo 11 exposiciones al tramadol informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca. org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 11 fueron perros (1 con signos clínicos).

El tratamiento es principalmente de sostén (manteniendo la ventilación y tratando las convulsiones con benzodiacepinas o barbitúricos, etc.). La naloxona NO es útil en la sobredosis con tramadol, ya que sólo revierte parcialmente algunos de los efectos de la droga y puede, de hecho, aumentar el riesgo de convulsiones. La naloxona no disminuyó la letalidad de la droga en casos de sobredosis con tramadol en ratones.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo tramadol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- DIGOXINA. En las personas, el tramadol rara vez ha sido ligado a intoxicación por digoxina.
- INHIBIDORES DE LA MAO (incluyendo amitraz y, quizás, selegilina). Posibilidad de presentación del síndrome serotoninérgico; se debe evitar el uso conjunto.
- QUINIDINA. Puede aumentar la concentración de tramadol y disminuir la concentración de M1 (metabolito activo).
- SAME. En teoría, el uso concurrente de SAMe con tramadol podría causar efectos serotoninérgicos aditivos.
- ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTA-CIÓN DE SEROTONINA (fluoxetina, sertralina, paroxetina). Posibilidad de presentación de síndrome serotoninérgico; se debe evitar el uso conjunto de estas drogas; la fluoxetina o la paroxetina pueden inhibir el metabolismo del tramadol.
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (clomipramina, amitriptilina, etc.).

 Aumentan el riesgo de convulsiones; la amitriptilina puede inhibir el metabolismo del tramadol.
- WARFARINA. En las personas, se ha informado (en raras ocasiones) aumento del tiempo de protrombina y el INR en pacientes que están tomando tramadol.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones o consideraciones laboratorio específicas.

Posologias

CANINOS:

- a) Para analgesia: 1-4 mg/kg, oral, cada 8-12 horas (Hardie, Lascelles y col., 2003).
- b) Para el tratamiento del dolor crónico por cáncer: 1-4 mg/kg, oral, cada 6 horas (Lascelles, 2003).
- c) Como analgésico: una investigación reciente y el uso clínico sugieren comenzar con una dosis de 2-5 mg/kg, 4 veces por día (Hellyer, 2006).
- d) 5 mg/kg cada 6-8 horas, oral (Papich, 2006).

FELINOS:

- a) Para el dolor crónico: 4 mg/kg, oral, 2 veces por día (nota: dosis extrapolada de medicina humana. La toxicidad del tramadol no ha sido evaluada en esta especie y la droga no ha sido muy utilizada, pero los resultados preliminares son alentadores) (Lascelles, Robertson y col., 2003).
- b) Nota de Plumb: varios profesionales informan, en forma anecdótica, que usan 1/4 de una tableta de 50 mg (12,5 mg), oral, 2 veces por día, en un felino de tamaño promedio.

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Puede ser administrado con alimento o sin él.
- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Puede causar cambios en la conducta y el estado de alerta.
- Los clientes deben comprender que la experiencia clínica con esta droga en los animales es limitada y que deben informar al veterinario la presentación de efectos adversos.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de tramadol es un opiáceo agonista de los receptores *mu* y se presenta un polvo cristalino blanco, libremente soluble en agua o alcohol, y muy poco soluble en acetona. El tramadol no deriva del opio ni es un opioide semisintético, sino que es totalmente sintético.

El clorhidrato de tramadol también puede ser conocido como: CG-315; CG-315E; tramadoli hydrochloridum; U-26225A; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

A menos que el prospecto indique otra cosa, las tabletas de tramadol deben ser almacenadas a temperatura ambiente (25 °C); se permite el traslado a 15-30 °C. Deben ser expendidas en envases herméticos y resistentes a la acción de la luz.

El clorhidrato de tramadol inyectable a 50 mg/ml (no disponible en el comercio en los Estados Unidos) es incompatible cuando se mezcla en la misma jeringa con diazepam, diclofenac sódico, indometacina, midazolam, piroxicam, fenilbutazona y lisina aspirina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 2. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tramadol, clorhidrato de (tabletas con cobertura entérica): 50 mg; *Ultram*® (Ortho-McNeil); genérico; (Rx).

Tramadol, clorhidrato de (tabletas con liberación extendida): 100 mg, 200 mg y 300 mg; *Ultram ER®* (Ortho-McNeil); (Rx). **Nota**: los caninos al parecer no absorben este producto tan bien como las personas y podría ocurrir "sobredosis" si la tableta es masticada.

Tramadol está también disponible en un producto combinado a dosis fija con 37,5 mg de tramadol y 325 mg de acetaminofeno, en tabletas. El nombre comercial en los Estados Unidos es *Ultracet*® (Ortho-McNeil); (Rx). **Advertencia**: asegúrese que este producto combinado no es vendido para felinos.

En varios países (pero no en los Estados Unidos) se comercializa tramadol inyectable.

TRIAMCINOLONA, ACETONIDA DE

Vetalog®

GLUCOCORTICOIDE

Consideraciones al recetar

- Glucocorticoide para uso oral, parenteral, tópico e inhalatorio, que es 4-10 veces más potente que la hidrocortisona; no posee actividad mineralocorticoide apreciable.
- ▶ Contraindicaciones (relativas): infecciones fúngicas sistémicas enunciadas por el fabricante: "en infecciones virales.... animales con tuberculosis inactiva, úlcera péptica, psicosis aguda, úlcera corneal y síndrome de Cushing. La presencia de diabetes, osteoporosis, reacciones psicóticas crónicas, predisposición a la tromboflebitis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal y la tuberculosis activa necesitan un uso cuidadosamente controlado."
- Si se utiliza para el tratamiento, el objetivo es emplear la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible.
- ▶ Los efectos adversos principales son de naturaleza "cushingoidea" con el uso sostenido.
- Muchas posibles interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

El producto veterinario para uso sistémico (*Vetalog® Injection*) está autorizado como "indicado para el tratamiento de la inflamación y los desórdenes relacionados en caninos, felinos y equinos. También está indicado para su empleo en perros y gatos para el manejo y el tratamiento de la artritis aguda y los desórdenes alérgicos y dermatológicos.

Los glucocorticoides han sido usados en un intento por tratar prácticamente cada enfermedad que afecta al hombre o los animales, pero hay tres amplios usos y rangos de dosis para estos agentes: 1) remplazo de la actividad glucocorticoide en pacientes con insuficiencia adrenal; 2) como agente antiinflamatorio; y 3) como agente inmunosupresor. Entre otros usos, los glucocorticoides se utilizan para el tratamiento de: alteraciones endocrinas (por ej.,

insuficiencia adrenal), patologías reumáticas (por ej., artritis reumatoidea), enfermedades del colágeno (por ej., lupus sistémico), estados alérgicos, enfermedades respiratorias (por ej., asma), dermatopatías (por ej., pénfigo, dermatosis alérgicas), alteraciones hematológicas (por ej., trombocitopenias, anemias hemolíticas autoinmunes), neoplasias, desórdenes del sistema nervioso (aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo), enfermedades gastrointestinales (por ej., exacerbaciones de la colitis ulcerativa) y patologías renales (por ej., síndrome nefrótico). Algunos glucocorticoides son usados por vía tópica en los ojos y la piel para varias alteraciones o son inyectados por vía intraarticular o intralesional. Esta lista, por cierto, incompleta.

Farmacología/Acciones

Los glucocorticoides tienen efecto sobre casi todas las células y sistemas de los mamíferos. A continuación se brinda una revisión de los efectos de estos agentes:

Sistema cardiovascular. Los glucocorticoides pueden reducir la permeabilidad capilar y favorecen la vasoconstricción. Después de la administración de un glucocorticoide puede ocurrir un efecto inotrópico positivo relativamente insignificante desde el punto de vista clínico. El aumento de la presión sanguínea puede ser resultado tanto de las propiedades vasoconstrictivas de las drogas como del aumento del volumen sanguíneo que se puede producir.

Células. Los glucocorticoides inhiben la proliferación de los fibroblastos, la respuesta de los macrófagos al factor de inhibición de la migración, la sensibilización de los linfocitos y la respuesta celular a los mediadores de la inflamación. Estabilizan las membranas lisosomales.

Sistema nervioso central/Sistema nervioso autónomo. Los glucocorticoides pueden disminuir el umbral convulsivante, alteran el humor y la conducta, disminuyen la respuesta a los pirógenos, estimulan el apetito y mantienen el ritmo alfa. Los glucocorticoides son necesarios para la normal sensibilidad de los receptores adrenérgicos.

Sistema endocrino. Cuando los animales no están estresados, los glucocorticoides suprimen la liberación de ACTH desde la pituitaria anterior, reduciendo o impidiendo de esta forma la liberación de corticosteroides endógenos. Los factores de estrés (por ej., enfermedad renal o hepática, diabetes) pueden, algunas veces, anular los aspectos supresores de los esteroides exógenos. Cuando se administran glucocorticoides a dosis farmacológicas, es factible la reducción de la liberación de hormona tiroestimulante (TSH), hormona foliculoestimulante (FSH), prolactina y luteinizante (LH). La conversión de tiroxina (T₄) a triyodotironina (T₃) puede estar reducida por los glucocorticoides; los niveles plasmáticos de la hormona paratiroidea están aumentados. Los glucocorticoides pueden inhibir la función osteoblástica. La actividad de la vasopresina (HAD) está reducida en los túbulos renales, y puede ocurrir diuresis. Los glucocorticoides inhiben la unión de la insulina a sus receptores y disminuyen los efectos posreceptores de aquélla.

Sistema hematopoyético. Los glucocorticoides pueden aumentar el número de plaquetas circulantes, neutrófilos y eritrocitos, pero inhiben la agregación plaquetaria. Se observa una disminución de la cantidad de linfocitos (periféricos), monocitos y eosinófilos debido a su secuestro en los pulmones y el bazo, y a la rápida disminución de la liberación de estas células desde la médula ósea. Disminuye la remoción de los eritrocitos senescentes. Los glucocorticoides pueden causar involución del tejido linfoideo.

Tracto gastrointestinal e hígado. Los glucocorticoides aumentan la secreción de ácido gástrico, pepsina y tripsina. Alteran la estructu-

ra de la mucina y disminuyen la proliferación de las células de la mucosa. La absorción de las sales de hierro y calcio está reducida, mientras que la absorción de los lípidos está aumentada. Los cambios hepáticos pueden incluir incremento del depósito de lípidos y glucógeno dentro de los hepatocitos, aumento de los niveles séricos de la alanina aminotransferasa (ALT) y la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Se puede observar un aumento significativo de los niveles séricos de la fosfatasa alcalina. Los glucocorticoides pueden causar incrementos menores en el tiempo de retención de la bromosulfoftaleína.

Sistema inmune (véanse también Células y Sistema hematopoyético). Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles circulantes de linfocitos T; inhiben las linfocinas y la migración de neutrófilos, macrófagos y monocitos; reducen la producción de interferón; inhiben la fagocitosis, la quimiotaxis y el procesamiento de antígenos; y disminuyen la muerte intracelular. La inmunidad específica adquirida resulta menos afectada que la respuesta inmune inespecífica. Los glucocorticoides también pueden antagonizar la cascada del complemento y enmascarar los signos clínicos de infección. Hay una disminución del recuento de mastocitos y está suprimida la síntesis de histamina. Muchos de estos efectos sólo ocurren con dosis altas o muy altas, y las respuestas difieren según la especie.

Efectos metabólicos. Los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis. La lipogénesis está aumentada en ciertas áreas del cuerpo (por ej., el abdomen) y el tejido adiposo puede ser redistribuido, alejándose de las extremidades hacia el tronco. Los ácidos grasos se movilizan desde los tejidos y aumentan su oxidación. Los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y glicerol están aumentados. La proteína se moviliza desde la mayor parte de las áreas del cuerpo (no desde el hígado).

Efectos músculoesqueléticos. Los glucocorticoides pueden causar debilidad muscular (también presente si hay falta de glucocorticoides), atrofia y osteoporosis. El desarrollo óseo puede inhibirse a partir del bloqueo de la hormona del crecimiento y la somatomedina, el aumento de la excreción de calcio y la inactivación de la vitamina D. La resorción ósea puede intensificarse y el desarrollo fibrocartilaginoso puede inhibirse.

Efectos oftálmicos. El uso prolongado (tanto sistémico como tópico oftálmico) puede causar aumento de la presión intraocular y glaucoma, cataratas y exoftalmos.

Riñón y equilibrio hidroelectrolítico. Los glucocorticoides pueden aumentar la excreción de potasio y calcio, la reabsorción de sodio y cloro, y el volumen de líquido extracelular. La hipopotasemia y/o la hipocalcemia rara vez ocurren. Posterior a la administración de glucocorticoides puede desarrollarse diuresis.

Piel. El tratamiento con corticoides puede asociarse con adelgazamiento del tejido dérmico y atrofia de la piel. Los folículos pilosos pueden estar distendidos y puede producirse alopecia.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El uso sistémico de glucocorticoides suele estar contraindicado en caso de infecciones fúngicas sistémicas (a menos que se utilicen como terapia de remplazo en la enfermedad de Addison), cuando se administran por vía IM en pacientes con trombocitopenia idiopática o hipersensibilidad a un compuesto en particular. El uso de productos invectables de liberación sostenida está contraindicado para la corticoterapia crónica de las enfermeda-

En los animales que han recibido más que unas pocas dosis de glucocorticoides sistémicos, éstas deben retirarse bajando la dosis gradualmente. En los pacientes que han recibido la droga en forma crónica, la dosis debe disminuirse de manera paulatina ya que la ACTH endógena y la función corticosteroide retornan lentamente. Si el animal será sometido a factores estresantes (por ej., cirugía, trauma, enfermedad, etc.) durante el período de disminución de la dosis para retiro, o hasta que la función adrenal y pituitárica normal sea retomada, se deberán administrar glucocorticoides adicionales.

El tratamiento con corticosteroides puede inducir el parto en los grandes animales durante el estadio final de la gestación.

Efectos adversos

Los efectos adversos se asocian, en general, con la administración a largo plazo de estas drogas, de manera especial si se emplean dosis altas o no se sigue un régimen de días alternos. Los efectos suelen manifestarse como síntomas de hiperadrenocorticismo. Cuando se administran en animales jóvenes en crecimiento, los glucocorticoides pueden retardar su desarrollo. Muchos de los posibles efectos, adversos o de otro tipo, se describen en la sección Farmacología.

En los perros, en asociación con la administración a corto plazo de dosis altas, se pueden observar polidipsia, polifagia y poliuria, lo que también puede ocurrir con los esquemas de mantenimiento en días alternos (en los días que se administra la droga). Los efectos adversos en caninos pueden incluir pelaje opaco y seco, aumento del peso corporal, jadeo, vómitos, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, lipidemias, activación o intensificación de la diabetes mellitus, pérdida de masa muscular y cambios en el comportamiento (depresión, letargia, actitudes viciosas). Puede ser necesaria la suspensión del medicamento; el cambio por otro glucocorticoide también puede aliviar el problema. Con la excepción de la polidipsia, la polifagia y la poliuria, los efectos adversos asociados con la terapia antiinflamatoria son relativamente poco frecuentes. Los efectos adversos vinculados con las dosis inmunosupresoras son más corrientes y pueden ser más graves.

Los felinos requieren, en la mayoría de los casos, dosis más elevadas que los caninos para lograr un efecto clínico, pero tienden a desarrollar menos efectos adversos. En ocasiones, pueden notarse polidipsia, poliuria, polifagia con incremento del peso corporal, diarrea o depresión. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo en dosis altas puede causar efectos "cushingoideos".

La administración de dexametasona o triamcinolona puede desempeñar un papel en el desarrollo de la laminitis equina.

Seguridad en reproducción y lactancia

Es probable que los glucocorticoides sean necesarios para el normal desarrollo fetal. Pueden ser requeridos para una adecuada producción de surfactante y para el desarrollo de la mielina, la retina, el páncreas y la glándula mamaria.

Las dosis excesivas administradas durante la gestación temprana pueden conducir a efectos teratogénicos. En los equinos y los rumiantes, los esteroides pueden inducir el parto cuando se administran en la fase final de la gestación. En las personas, la FDA clasifica a esta droga en la clase C para empleo durante la gestación. (Los estudios en animales demostraron un efecto adverso sobre el feto, pero no hay información adecuada en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal y ningún estudio adecuado en personas.)

Los glucocorticoides no unidos a las proteínas plasmáticas ingresarán en la leche. Dosis altas o la administración prolongada en madres podrían inhibir el crecimiento de los recién nacidos lactantes

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Cuando se administran a corto plazo, es poco probable que los glucocorticoides causen efectos perjudiciales, incluso en dosis masivas. Se describió un caso canino que desarrolló efectos agudos correspondientes al sistema nervioso central después de la ingesta accidental de glucocorticoides. Si se producen signos clínicos, se requiere el tratamiento de sostén.

El empleo a largo plazo de glucocorticoides puede conducir a efectos adversos serios. Consúltese Efectos adversos para mayor información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo triamcinolona, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANFOTERICINA B. Su uso concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- ANALGÉSICOS OPIÁCEOS Y/O ANESTÉSICOS LOCALES (inyecciones epidurales). La combinación de éstos con glucocorticoides en epidurales ha causado importantes daños en el SNC y la muerte; no usar más volumen que el de una muy pequeña dosis de prueba intratecal de estos agentes junto con glucocorticoides.
- AGENTES ANTICOLINESTERASA (por ej., piridostigmina, neostigmina, etc.). En los pacientes con miastenia gravis, el uso concurrente de glucocorticoides y agentes anticolinesterasa puede conducir a una profunda debilidad muscular. Si es posible, suspender la medicación anticolinesterasa al menos 24 horas antes a la administración de un corticosteroide.
- ASPIRINA. Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles sanguíneos de salicilato.
- BARBITÚRICOS. Pueden aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles en sangre de la dexametasona.
- CICLOFOSFAMIDA. Los glucocorticoides también pueden inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; se puede requerir un ajuste de la dosis.
- CICLOSPORINA. La administración conjunta de glucocorticoides y ciclosporina puede aumentar los niveles en sangre de cada una de estas drogas, por inhibición mutua de sus metabolismos hepáticos; no está clara la importancia clínica de esta interacción.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (por ej., espironolactona, triamtereno). La administración concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia.
- ERITROMICINA, CLARITROMICINA. Pueden aumentar el efecto de la triamcinolona.
- ESTRÓGENOS. Los efectos de la triamcinolona y, posiblemente, los de otros glucocorticoides, pueden potenciarse por la administración concomitante con estrógenos.
- INSULINA. Los requerimientos de insulina pueden aumentar en los pacientes que están recibiendo glucocorticoides.
- ISONIAZIDA. La triamcinolona puede disminuir los niveles de la isoniazida.
- KETOCONAZOL Y OTROS ANTIFÚNGICOS AZOLES. Pueden disminuir el metabolismo de los glucocorticoides y aumentar los niveles sanguíneos de la triamcinolona; el ketoconazol puede inducir insuficiencia adrenal cuando se suspende la administración de glucocorticoides al inhibir la síntesis de corticosteroides adrenales.

- MITOTANO. Puede alterar el metabolismo de los esteroides; pueden ser necesiarias dosis de esteroides más altas que lo usual para el tratamiento de la insuficiencia adrenal inducida por el mi-
- AINE. La administración de drogas ulcerogénicas junto con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal.
- FENOBARBITAL. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles sanguíneos de triamcinolona.
- RIFAMPINA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles sanguíneos de triamcinolona.
- VACUNAS. Los pacientes que están recibiendo corticosteroides a dosis inmunosupresoras no deberían recibir vacunas a virus vivos atenuados, ya que podría aumentar la replicación del virus; puede ocurrir una menor respuesta inmune posterior a la aplicación de vacunas, toxoides o bacterinas en los pacientes que están recibiendo glucocorticoides.
- WARFARINA. La triamcinolona puede afectar el valor de INR; controlarlo.

Consideraciones de laboratorio

- Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles séricos de
- Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles urinarios y séricos de glucosa.
- Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles séricos de potasio.
- Los glucocorticoides pueden suprimir la liberación de hormona tiroestimulante (TSH), reduciendo los valores de T3 yT4. Se documentó atrofia de la glándula tiroides luego de la administración a largo plazo de glucocorticoides. La captación de I131 por la tiroides puede estar disminuida por los glucocorticoides.
- Las intradermorreacciones pueden ser suprimidas por los glucocorticoides.
- Los glucocorticoides pueden inducir resultados falsos negativos en la prueba de nitroazul de tetrazolio para infecciones bacterianas sistémicas.
- Los glucocorticoides pueden causar neutrofilia dentro de las 4-8 horas posadministración y tal parámetro retorna a los valores basales 24-48 horas después de suspender la administración.
- Los glucocorticoides pueden provocar linfopenia en los caninos, la cual puede persistir durante semanas luego de interrumpir la administración de la droga.

Posologías

CANINOS:

Para efectos glucocorticoides:

- a) 2 mg oral 1 vez por día, durante 7 días; 0,11-0,22 mg/kg IM o SC (Kirk, 1989).
- b) Para efectos antiinflamatorios: 0,05 mg/kg oral, 2 o 3 veces por día (Williamson, 2003).
- c) Para el uso de tabletas: comenzar con 0,11 mg/kg oral 1 vez al día; se puede aumentar a 0,22 mg/kg oral 1 vez al día si la respuesta inicial no es satisfactoria. Tan pronto como sea posible, pero no más allá de 2 semanas, ir disminuyendo la dosis gradualmente hasta llegar a 0,028-0,055 mg/kg/día (Booth, 1988); (Prospecto del producto; Vetalog® Tablets -
- d) Para el producto inyectable: 0,11-0,22 mg/kg para alteracio-

nes inflamatorias o alérgicas, y 0,22 mg/kg para enfermedades dermatológicas. Por lo general, los efectos persisten 7-15 días; si los síntomas reaparecen, se puede repetir este esquema o comenzar con la administración oral.

Para inyección intralesional: la dosis usual es 1,2-1,8 mg; inyectar alrededor de la lesión en puntos separados por 0,5-2,5 cm. No exceder los 0,6 mg en cada sitio ni los 6 mg de dosis total. Puede repetirse según sea necesario (Prospecto del producto; Vetalog® Injection - Solvay).

Para prevenir la reestenosis posterior a una dilatación esofágica: usando una aguja dirigida por endoscopia, inyectar 0,5-1 ml de Vetalog® (2 mg/ml) en la submucosa, en el momento de realizar el procedimiento de dilatación. La infiltración se hace circunferencialmente en cuatro puntos alrededor del sitio (Marks, 2004b).

FELINOS:

Para efectos glucocorticoides:

- a) 0,25-0,5 mg oral 1 vez por día, durante 7 días (Kirk, 1989).
- b) Para la pododermatitis; la faringitis plasmocítica felina: 2-4 mg (dosis total), oral, 1 vez por día o día por medio; o 0,4-0,6 mg/kg oral 1 vez por día y luego disminución gradual. Para el complejo pénfigo: 0,4-0,8 mg/kg/día, oral (Williamson, 2003).
- c) Para las tabletas: en un comienzo, 0,11 mg/kg oral 1 vez por día; se puede aumentar a 0,22 mg/kg oral 1 vez por día, si la respuesta inicial no es satisfactoria. Tan pronto como sea posible, pero no más allá de las 2 semanas, reducir la dosis gradualmente hasta 0,028-0,055 mg/kg/día (Booth, 1988); (Prospecto del producto; Vetalog® Tablets - Solvay).
- d) Para el producto inyectable: 0,11-0,22 mg/kg para las alteraciones inflamatorias o alérgicas, y 0,22 mg/kg para los desórdenes dermatológicos. Por lo general, los efectos persisten durante 7-15 días; si los síntomas recurren se puede repetir este esquema o comenzar con un tratamiento oral.

Para la inyección intralesional: la dosis usual es 1,2-1,8 mg; inyectar alrededor de la lesión en puntos separados por 0,5-2,5 cm. No exceder los 0,6 mg por cada sitio, ni los 6 mg totales. Puede repetirse, según sea necesario (Prospecto del producto; Vetalog® Injection - Solvay).

Para prevenir la reestenosis posterior a una dilatación esofágica: usando una aguja dirigida por endoscopio, inyectar 0,5-1 ml de Vetalog® (2 mg/ml) en la submucosa en el momento de llevar a cabo el procedimiento de dilatación. La infiltración se hace circunferencialmente en cuatro puntos alrededor del sitio problema (Marks, 2004).

Para la gingivitis-faringitis plasmocítica felina:

a) 2-4 mg/kg oral 1 vez por día a día por medio (DeNovo, Potter y Woolfson, 1988).

Para la polimiopatía felina:

a) 0,5-1 mg/kg oral 1 vez por día (Knaack, 1988).

BOVINOS:

Para efectos glucocorticoides:

a) 0,02-0,04 mg/kg IM; 6-18 mg intraarticular (Howard, 1986).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)

Para efectos glucocorticoides:

a) 0,1-0,2 mg/kg IM o SC; 3-6 mg subconjuntival (Robinson,

- b) 0,011-0,022 mg/kg oral 2 veces por día. 0,011-0,022 mg/kg IM o SC.
 - 6-18 mg intraarticular o intrasinovial; puede repetirse después de 3-4 días. (Prospecto del producto; *Vetalog® Powder* e *Injection* Solvay.)
- Para la inyección intraarticular: 12 mg intraarticular los días 0, 13 y 27 (McClure, 2002).

Controles

Los controles a realizar durante el tratamiento dependen de la razón de su uso, la dosis, el agente usado (cantidad de actividad mineralocorticoide), esquema de dosificación (diaria vs en días alternos), duración del tratamiento, y edad y estado general del animal. La siguiente lista puede no ser completa ni apropiada para todos los animales; realizar la evaluación clínica si se observan efectos adversos.

- Peso, apetito, signos de edema.
- Electrólitos séricos y/o urinarios.
- Proteínas plasmáticas totales, albúmina.
- Glucemia.
- Crecimiento y desarrollo en los animales jóvenes.
- Prueba de estimulación con ACTH, si es necesaria.

Química/Sinónimos

La acetonida de triamcinolona, un glucocorticoide sintético, se presenta como un polvo cristalino color blanco a crema, con leve olor y un punto de fusión a 290-294 °C.Es casi insoluble en agua, muy soluble en alcohol deshidratado y poco soluble en alcohol. La suspensión estéril disponible en comercios tiene un pH de 5-7,5.

La acetonida de triamcinolona también puede ser conocida como triamcinoloni acetonidum; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos con acetonida de triamcinolona deben ser almacenados a temperatura ambiente (15-30 °C); el producto inyectable debe ser protegido de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Triamcinolona, acetonida de (tabletas): 0,5 mg y 1,5 mg; Cortalone Tablets® (Vedco), genérico (Boehringer Ingelheim), Triacet® Tablets (Phoenix), Triamtabs® (Butler); (Rx). Aprobados para su uso en caninos y felinos.

Triamcinolona, acetonida de (suspensión inyectable): 2 mg/ml; 6 mg/ml; *Vetalog® Parenteral* (Fort Dodge); (Rx). Aprobado para su uso en caninos, felinos y equinos; no destinados a consumo.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Triamcinolona, acetonida de (inyectable): 10 mg/ml y 40 mg/ml en suspensión, en frascos de 1 ml, 5 ml y 10 ml; *Kenalog-10* y *-40* (Bristol-Myers Squibb); (Rx).

Triamcinolona, hexacetonida de (inyectable): 5 mg/ml y 20 mg/ml en suspensión, en frascos de 1 ml y 5 ml; *Aristospan Intralesional*® (Fujisawa); (Rx).

Hay disponibles muchas preparaciones tópicas, con triamcinolona sola o en combinación con otros agentes. También hay aprobados una pasta para mucosa oral y productos inhalatorios. Todos estos productos se venden bajo receta.

TRIAMTERENO

Dyrenium®

DIURÉTICO AHORRADOR DE POTASIO

Consideraciones al recetar

- Diurético ahorrador de potasio que puede ser considerado como una alternativa a la espironolactona para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en los perros; experiencia clínica limitada con esta droga en caninos y felinos.
- ▶ Contraindicaciones: anuria, enfermedad renal progresiva o grave, enfermedad hepática grave, hipersensibilidad al triamtereno, hiperpotasemia preexistente, tratamiento concurrente con otro agente ahorrador de potasio (espironolactona, amilorida) o suplementación con potasio.
- ▶ Posible hiperpotasemia; debe controlarse el nivel sérico de K⁺.

Usos/Indicaciones

El triamtereno es un diurético ahorrador de potasio que podría ser usado como una alternativa a la espironolactona para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca congestiva en los perros; sin embargo, hay poca experiencia asociada con su empleo en caninos y felinos.

Farmacología/Acciones

Al ejercer un efecto directo en el túbulo distal del riñón, el triamtereno inhibe la reabsorción de sodio en el intercambio por iones de hidrógeno y potasio. A diferencia de la espironolactona, esta droga no inhibe competitivamente la aldosterona. El triamtereno aumenta la excreción de sodio, calcio, magnesio y bicarbonato; el pH urinario puede estar ligeramente aumentado. Las concentraciones séricas de potasio y cloruro pueden estar incrementadas. Cuando se usa solo, el triamtereno tiene pocos efectos sobre la presión sanguínea. Puede reducir en forma leve la tasa de filtración glomerular, probablemente al afectar el flujo sanguíneo renal. Este efecto se revierte cuando la administración del medicamento es suspendida.

Farmacocinética

No se han encontrado datos farmacocinéticos para caninos y felinos. En las personas, el triamtereno es absorbido con rapidez después de la administración oral y la biodisponibilidad es de alrededor el 85%. El inicio de la diuresis ocurre en 2-4 horas y disminuye después de transcurridas unas 8 horas. El triamtereno se metaboliza en el hígado a 6-p-hidroxitriamtereno y su conjugado sulfato. Estos metabolitos son excretados por bilis/heces y orina; la vida media de eliminación es de unas 2 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El triamtereno está contraindicado en las personas (y presumiblemente en caninos y felinos) con anuria, enfermedad renal progresiva o grave, enfermedad hepática grave, hipersensibilidad al fármaco, hiperpotasemia preexistente, antecedentes de hiperpotasemia inducida por triamtereno, tratamiento concurrente con otros

agentes ahorradores de potasio (espironolactona, amilorida) o suplementación con potasio.

Efectos adversos

Debido a que el triamtereno ha sido usado con poca frecuencia en medicina veterinaria, no se conoce cuál es el perfil de efectos adversos para los pequeños animales; sin embargo, la hiperpotasemia es una posibilidad concreta y, por ello, es necesario controlar los electrólitos y la función renal. En las personas, rara vez ocurre la hiperpotasemia en pacientes con producción normal de orina e ingesta adecuada de potasio.

Los efectos adversos observados con menor frecuencia en las personas incluyen: dolor de cabeza/mareo, alteraciones gastrointestinales, hiponatremia y aumento de la sensibilidad a los efectos de la luz del sol. Rara vez han ocurrido reacciones de hipersensibilidad en las personas medicadas con este fármaco. Otros efectos adversos incluyen nefrolitiasis inducida por triamtereno, agranulocitosis, trombocitopenia o megaloblastosis.

Seguridad en reproducción y lactancia

No se han realizado estudios para determinar los efectos del triamtereno sobre la fertilidad.

Estudios efectuados en ratas preñadas que recibieron 6-20 veces la dosis recomendada en personas no demostraron efectos adversos para los fetos. El triamtereno atraviesa la barrera placentaria. En las personas, la FDA ha clasificado al triamtireno en la categoría B o C, dependiendo de la referencia. La categoría C para su uso durante el embarazo establece que: Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas. Si se considera la administración de este producto en un animal preñado, contraponer los posibles beneficios del tratamiento y los posibles riesgos.

El triamtereno se distribuye en la leche. Aunque es improbable que represente mucho riesgo para los animales lactantes, no puede afirmarse la seguridad de su uso durante la lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} oral para el triamtereno en ratones es 380 mg/kg. El desequilibrio hidroelectrolítico es el riesgo más probable asociado con una sobredosis. Las alteraciones gastrointestinales o la hipotensión son también posibles. Considerar la realización de algún protocolo de vaciamiento intestinal en caso de ingestión de cantidades grandes o desconocidas. La sobredosis aguda debe ser manejada, la mayoría de las veces, por medio de la observación, controlando el equilibrio hidroelectrolítico (en espeical el potasio sérico) y ácidobase. Se debe iniciar terapia de sostén, si fuese necesaria.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo triamtereno, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA (por ej., enalapril, benazepril). Aumentan los riesgos de hiperpotasemia.
- AGENTES ANTIDIABÉTICOS (insulina, hipoglucemiantes orales). El triamtereno puede aumentar la glucemia.
- **AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS.** Hay una posible potenciación de los efectos hipotensores.
- DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (espironolactona, amilorida). Aumentan el riesgo de hiperpotasemia; el uso de estas drogas con triamtereno está contraindicado en las personas.

- LITIO. El triamtereno puede reducir la depuración de litio.
- AINE. El triamtereno junto con AINE (en especial, indometacina) puede aumentar los riesgos de nefrotoxicidad.
- SUPLEMENTOS CON POTASIO O ALIMENTOS RICOS EN POTASIO.

Consideraciones de laboratorio

Quinidina. El triamtereno puede interferir con la determinación fluorescente de quinidina.

Posologías

CANINOS:

- a) Para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca recurrente asociada con insuficiencia crónica de la válvula mitral: 1-2 mg/kg oral cada 12 horas. La información sobre su uso es limitada; la espironolactona es la droga de elección (Haggstrom, Kvart y col., 2005).
- b) Como diurético para el tratamiento adyuvante de la insuficiencia cardíaca congestiva: 2-(4) mg/kg/día, oral (Ware, 2003).

Controles

- Electrólitos séricos (en especial, potasio), NUS y creatinina.
- Estado de hidratación.
- Presión sanguínea, si está indicada.
- Signos de edema; peso del paciente (si está indicado).

Información al cliente

- Dar este medicamento con las comidas, para ayudar a prevenir el malestar gástrico.
- La orina puede evidenciar un matiz azulado; esto es normal.
- Debido a que este medicamento no ha sido muy usado en los caninos o los felinos, informar al veterinario cualquier efecto inusual observado.

Química/Sinónimos

El triamtereno está estructuralmente relacionado con el ácido fólico y se presenta como un polvo cristalino inodoro y amarillento. Es casi insluble en agua y muy poco soluble en alcohol. A 50 °C, es poco soluble en agua. En soluciones acidificadas, el triamtereno da una fluorescencia azulada.

El triamtereno también puede ser conocido como NSC-77625, KF-8542, FI-6143, triamteren, triamterenum o triamtereen, y *Dyrenium*®. Las marcas comerciales internacionales incluyen: *Dytac*®, *Dyazide*®, *Maxzide*-25® y *Triteren*®. Hay muchas marcas comerciales para productos combinados con hidroclorotiacida.

Almacenamiento/Estabilidad

Las cápsulas de triamtereno deben ser almacenadas a 15-30 °C en envases herméticos y resistentes al paso de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Triamtereno (cápsulas): 50 mg y 100 mg; *Dyrenium*® (Wellspring); (Rx).

En las personas, el triamtereno es prescrito con frecuencia como una combinación a dosis fija con hidroclorotiacida. Los productos incluyen:

37,5 mg de triamtereno y 25 mg de hidroclorotiacida; tabletas y cápsulas; genéricos; *Dyazide®*, *Maxzide®*-25; (Rx).

50 mg de triamtereno y 25 mg de hidroclorotiacida; cápsulas; genéricos; (Rx).

75 mg de triamtereno y 50 mg de hidroclorotiacida; tabletas; genéricos; *Maxzide*®; (Rx).

TRIENTINA, CLORHIDRATO DE

Syprine®

AGENTE QUELANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Agente quelante del cobre para administración oral en la hepatopatía por cobre.
- Es probable que tenga menos efectos adversos que la penicilamina, pero es posible el desarrollo de insuficiencia renal.
- Muy poca experiencia con esta droga.
- Más costosa que la penicilamina; puede ser necesario producir en forma magistral dosificaciones más pequeñas.
- Dar el medicamento con el estómago vacío.

Usos/Indicaciones

La trientina puede ser útil para el tratamiento de la hepatopatía asociada con el cobre en los caninos, en particular cuando éstos no pueden tolerar los efectos adversos (por ej., vómitos) de la penicilamina.

Farmacología/Acciones

La trientina es un quelante eficaz del cobre y aumenta su eliminación por vía renal. Parece tener una mayor afinidad por el cobre en el plasma que la penicilamina, pero ésta tiene una mayor afinidad por el cobre tisular.

Farmacocinética

No se encontraron datos al respecto.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La trientina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. No está indicada para la cistinuria, la artritis reumatoidea o la cirrosis biliar.

Efectos adversos

Aunque hay poca experiencia en veterinaria, la trientina ha tenido mínimos efectos adversos en los caninos tratados por la hepatotoxicidad por cobre, pero se ha descrito el desarrollo de insuficiencia renal. En las personas se ha observado la presentación de anemia por deficiencia de hierro después de haber estado tomando trientina durante un largo plazo. Puede manifestarse dermatitis tópica, si la trientina es colocada sobre la piel; lavar de inmediato. La droga debe ser administrada en cápsulas (puede ser necesario recurrir a una preparación magistral) y no debe espolvorearse sobre el alimento.

Seguridad en reproducción y lactancia

La trientina es un posible teratógeno. Fue teratogénica en ratas que recibieron dosis similares a las indicadas para personas y sólo debería ser usada durante la gestación cuando los beneficios para la madre superan a los riesgos para las crías. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche materna. Tener cautela cuando se la administra a pacientes en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Hay poca información disponible; se ha registrado el caso de una persona que ingirió 30 g de trientina sin mostrar una morbilidad significativa.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo trientina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- HIERRO. El hierro y la trientina inhiben su absorción en forma recíproca; si se requiere un tratamiento con hierro, separar la administración de ambos productos por al menos 2 horas.
- CINC. Debido a que la trientina puede también quelar el cinc u otros minerales, separar la administración de estos productos como se describió antes.

Posologías

CANINOS:

Como un quelante en la hepatotoxicidad por cobre:

- a) 10-15 mg/kg oral 2 veces por día, 1-2 horas antes de la comida (Twedt, 1999).
- b) 10-15 mg/kg oral cada 12 horas; darlo 1 hora antes de la comida (Johnson, 2000).
- c) 15-30 mg/kg oral 2 veces por día, cada 12 horas. Darlo antes de las comidas (Richter, 2002).

Controles

 Efectuar periódicamente la evaluación cuantitativa de los niveles de cobre en el hígado.

Información al cliente

Si bien es preferible dar el medicamento con el estómago vacío, si produce vómitos o falta de apetito, administrarlo con una pequeña cantidad de comida.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de trientina, un quelante del cobre de administración oral, se presenta como un polvo cristalino blanco a amarillo pálido. Es higroscópico y libremente soluble en agua.

El clorhidrato de trientina también puede ser conocido como: MK-0681, 2,2,2-tetramina, clorhidrato de trien, diclorhidrato de trietilentetramina o *Syprine*®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar las cápsulas en la heladera (2-8 °C) en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Trientina, clorhidrato de (cápsulas): 250 mg; Syprine® (Merck); (Rx).

TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA

(Aceite MCT)

NUTRICIONAL

Consideraciones al recetar

- Lípido usado para proveer calorías y ácidos grasos a animales con restricción de la ingesta lipídica debido a una enfermedad infiltrativa crónica del intestino delgado o síndromes de malabsorción de grasas.
- ▶ Cuidado: significativa enfermedad hepática (por ej., anastomosis portocavales, cirrosis, etc.).
- ▶ Efectos adversos: falta de palatabilidad, meteorismo intestinal, flatulencia y diarrea.
- No es palatable si se lo da solo; mezclarlo con la comida.

Usos/Indicaciones

Los triglicéridos de cadena media son algunas veces usados para compensar la reducción calórica cuando están restringidos los triglicéridos de cadena larga que se encuentran en la grasa dietaria, lo que suele suceder en caso de enfermedades infiltrativas crónicas del intestino delgado, o cuando hay malabsorción lipídica de cualquier causa. Debido a los costos y la falta de palatabilidad, muchos profesionales los han dejado de lado y recurren a las preparaciones caseras de alta digestibilidad y muy bajo contenido graso (por ej., carne de pavo con arroz o papa), o a las dietas de prescripción reducidas en grasas.

Farmacología/Acciones

Los triglicéridos de cadena media son hidrolizados más fácilmente que los lipídos de la dieta convencional. También requieren menos cantidad de ácidos biliares para su digestión, no dependen de la formación de quilomicrones ni del transporte linfático, y son transportados por la vena porta. Los triglicéridos de cadena media no son una fuente de ácidos grasos esenciales.

Farmacocinética

No se encontró información específica al respecto (véase Farmacología).

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los triglicéridos de cadena media deben ser usados con precaución en pacientes con enfermedad hepática significativa (por ej., anastomosis portocavales, cirrosis, etc.). Son absorbidos con rapidez a través de la vena porta y, si su depuración hepática está disminuida, podrían concentrarse en niveles significativamente altos en sangre y líquido cefalorraquídeo. Esto puede precipitar o exacerbar un coma hepático.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados con los triglicéridos de cadena media en los pequeños animales incluyen falta de palatabilidad, meteorismo intestinal, flatulencia y diarrea. Éstos pueden ser transitorios y podrían minimizarse si se comienza con una dosis del extremo inferior del rango de dosificación y luego ésta se aumenta gradualmente. Se ha recomendado la suplementación con vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) empleando productos comerciales (vitamínico-minerales) para caninos o felinos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Aunque no se encontraron datos sobre la seguridad reproductiva, es muy probable que los triglicéridos de cadena media no causen problemas.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosificación podría exacerbar los efectos adversos gastrointestinales antes mencionados. Efectuar el manejo de sostén para una diarrea grave, si fuese necesario.

Interacciones medicamentosas

Ninguna mencionada, pero los triglicéridos de cadena media, en teoría, podrían afectar a las drogas que dependen de la grasa para su absorción por vía oral (por ej., griseofulvina, vitaminas liposolubles, etc.).

Posologías

CANINOS:

Para compensar la reducción de calorías cuando los triglicéridos de cadena larga que se encuentran en la grasa dietaria están restringidos:

- a) Por vía oral, ½-4 cucharaditas de té divididas en el día, con las comidas (Williams, 2000).
- b) Comenzar con 1 cucharadita de té por comida, agregada en el alimento, y aumentar lentamente hasta la máxima dosis tolerada, sin exceder los 30 ml por cada 450 g de alimento (Zimmer, 1986).
- c) 1-2 ml/kg/día (Steiner, 2003).

Controles

- Efectos adversos.
- Eficacia (peso, consistencia de las heces).

Información al cliente

Debido a la falta de palatabilidad del aceite, se lo debe mezclar con pequeñas cantidades de alimento antes de ofrecerlo al paciente.

Química/Sinónimos

Los triglicéridos de cadena media están constituidos por una fracción lipídica de aceite de coco formada principalmente por ácidos grasos saturados triglicéridos de 8 carbonos (aproximadamente el 67%) y 10 carbonos (aproximadamente el 23%). Cada 15 ml contienen 115 kcal (7,67 kcal/ml).

Los triglicéridos de cadena media pueden también ser conocidos como: triglicéridos medios saturados, Alembicol D®, Liprocil®, Liquigen®, MCT®, Mytic 810®, Structolipid® y Teceeme®.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante indique lo contrario, almacenar a temperatura ambiente, en frascos de vidrio.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA VETERINARIA:

Triglicéridos de cabena media (aceite): envases de 950 ml; *MCT*[®] (Mead Johnson Nutritionals); (Producto de venta libre).

TRILOSTANO

Vetoryl®

INHIBIDOR DE LA SÍNTESIS DE ESTEROIDES ADRENALES

Consideraciones al recetar

- Inhibidor competitivo de la 3-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa, por lo que reduce la síntesis de colesterol, aldosterona y andrógenos adrenales.
- ▶ Puede ser útil en los perros para el tratamiento del hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria o dependiente de las suprarrenales y la alopecia X en Pomeranian y Malamute de Alaska; en los gatos, para el tratamiento del hiperadrenocorticismo pituitárico felino, y en los caballos, para el hiperadrenocorticismo equino.
- En los Estados Unidos, en la actualidad, debe ser importado.
- Los posibles efectos adversos en los perros incluyen: letargia, inapetencia, vómitos, anormalidades electrolíticas y diarrea.
- ▶ Con muy poca frecuencia se ha descrito el desarrollo de hipoadrenocorticismo y muerte.
- Los costos del tratamiento pueden ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

El trilostano puede ser útil para el tratamiento del hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria o dependiente de las suprarrenales en los caninos, el hiperadrenocorticismo pituitárico felino y el hiperadrenocorticismo equino. También puede ser de beneficio en el tratamiento de Pomeranian con alopecia X y Malamute de Alaska con alopecia de inicio adulto.

Farmacología/Acciones

El trilostano es un inhibidor competitivo de la 3-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa, por lo que reduce la síntesis de cortisol, aldosterona y andrógenos adrenales. La inhibición es reversible y al parecer depende de la dosis.

Farmacocinética

En los caninos, la administración oral del trilostano se asocia con una absorción rápida, pero errática; los niveles máximos se producen 1,5-2 horas después de la dosis. Se desconoce si la presencia de alimento en el intestino altera significativamente la absorción. Después de 18 horas, la droga retorna a niveles basales. Los efectos sobre la producción del cortisol aparentemente duran no más de 20 horas, pero es más probable que disminuyan a partir de las 10 horas posteriores a la dosificación. El trilostano se metaboliza en el hígado a varios metabolitos, incluyendo ketotrilostano, el cual es activo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El trilostano está contraindicado en animales con hipersensibilidad a la droga. Debería ser usado con precaución en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.

Efectos adversos

El trilostano parece ser relativamente bien tolerado en los perros. Letargia, leves anormalidades electrolíticas e inapetencia son efectos comúnmente observados durante los primeros pocos días de tratamiento, en forma secundaria a la supresión de esteroides. También pueden presentarse vómitos y diarrea. La suspensión de la terapia durante unos pocos días, o la administración del producto día por medio, pueden aliviar los signos de letargia y vómitos. Rara vez se produce la muerte o el desarrollo de hipoadrenocorticismo (incluyendo necrosis adrenal) en caninos, luego del tratamiento con trilostano.

En un estudio en el que se administró trilostano a 20 caballos con enfermedad de Cushing equina (McGowan y Neiger, 2003), no se observaron efectos adversos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Debido a que el trilostano puede reducir significativamente la síntesis de progesterona in vivo, no debería administrarse durante la gestación. El trilostano es clasificado (no confirmado) por la FDA como una droga clase X. (Contraindicada en la gestación.)

No se encontró información sobre los niveles de trilostano en la leche materna; usar con cuidado en animales en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica sobre la toxicidad aguda con trilostano. Una fuente menciona que la sobredosis con trilostano tiene pocas probabilidades de poner en peligro la vida del paciente y no es de esperar la presentación de signos clínicos. Sin embargo, se debe controlar la presión sanguínea, el estado de hidratación y el equilibrio electrolítico. Si el animal es sometido a estrés, considerar la administración de un corticosteroide de corta acción. Debido a que los efectos de la droga tienen una duración relativamente corta, tras la ingestión, sólo es necesario controlar a los pacientes sin complicaciones, durante unos pocos días.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo trilostano, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA (por ej., benazepril, enalapril). Podrían aumentar el riesgo de hiperpotasemia.
- AMINOGLUTETIMIDA. Puede potenciar los efectos del trilostano y conducir al hipoadrenocorticismo.
- KETOCONAZOL. Puede potenciar los efectos del trilostano y conducir al hipoadrenocorticismo.
- MITOTANO. Puede potenciar los efectos del trilostano y conducir al hipoadrenocorticismo.
- DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (por ej., espironolactona). Podrían aumentar los riesgos de hiperpotasemia.
- SUPLEMENTOS CON POTASIO O ALIMENTOS RICOS EN POTA-SIO. Podrían aumentar los riesgos de hiperpotasemia.

Consideraciones de laboratorio

No se encontraron interacciones o consideraciones específicas.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento del hiperadrenocorticismo canino:

 a) Para el tratamiento del hiperadrenocorticismo canino, de origen pituitárico o adrenal: comenzar el tratamiento a 2-10 mg/kg oral 1 vez por día. Ajustar la dosis, según el control de los parámetros indicados a continuación. Se han administrado dosis de hasta 50 mg/kg/día divididas en 2 tomas diarias, sin que evidenciaran efectos colaterales. Darlo con el alimento. Algunos perros requieren un esquema de administración de 2 veces al día.

Realizar la prueba de estimulación con ACTH a los 10-14 días, a los 30 días y a los 90 días después del inicio del tratamiento. Las pruebas de estimulación con ACTH deberían ser realizadas 4-6 horas posadministración de trilostano. Interpretar los resultados de esta prueba en función del examen físico. Si el resultado es <20 nmol/L (0,7 µg/dl), la administración de la droga debe ser suspendida durante 48-72 horas y luego se la vuelve a dar a una dosis más baja. Si el resultado es >200 nmol/L (7,2 µg/dl), la dosis deberá ser aumentada. Si el resultado está entre esos dos valores y el perro se encuentra clínicamente bien controlado, no hacer cambios. Si el resultado está entre esos dos valores, pero el perro no parece estar clínicamente bien controlado, entonces la dosis debería darse 2 veces por día. Una vez que el paciente está estable, repetir la prueba de estimulación con ACTH cada 3-6 meses (Neiger, 2004).

b) Según la experiencia del autor (Feldman), el trilostano esmás efectivo o seguro y menos predecible (subdosis, sobredosis, resolución de los signos o necesidad de dosificar más de 1 vez por día) que el mitotano.

Si se usa trilostano, la recomendación actual es: iniciar el tratamiento con 1 mg/kg oral 1 vez por día y continuar durante 1 semana, hasta poder volver a controlar al animal. En la mañana del control programado, el propietario debe recoger una muestra de orina de su perro antes de la adminsitración de trilostano. El perro debe ser llevado al veterinario 2-3 horas después de recibir la medicación. El objetivo del tratamiento es que el propietario esté complacido por la respuesta. Hay que controlar la orina para evaluar, como mínimo, densidad específica, glucosa y relación cortisol:creatinina. En el momento en que el perro es examinado (unas 2-3 horas después de la administración del trilostano), se inicia la prueba de respuesta con ACTH. Los resultados de la relación cortisol:creatinina en orina deben estar dentro del intervalo de referencia y el cortisol pos-ACTH debe estar entre 1,5 y 5,5 µg/dl. Si la concentración de cortisol sérico está dentro de lo deseado, pero la relación cortisol:creatinina en orina es anormal, el medicamento debería ser administrado 2 veces por día. Si la concentración sérica de cortisol es demasiado alta, la dosis de trilostano debería ser aumentada, y si el cortisol sérico es demasiado bajo, la dosis debería reducirse. Este abordaje debería realizarse en cada control, hasta que el perro esté estable (Feldman, 2007).

Para el tratamiento de la alopecia X:

- a) En Malamute de Alaska: 3-3,6 mg/kg oral 2 veces por día, durante 4-6 meses. Tres perros tratados; no se informaron efectos adversos (Leone, Vercelli y col., 2005).
- b) En Caniche miniatura y Pomeranian: dosis promedio de 10,85 mg/kg/día, en 1-2 tomas diarias, durante 4-8 semanas (Cerundolo, Lloyd y col., 2004).

FELINOS:

a) Para el tratamiento del hiperadrenocorticismo felino: 7 mg/kg/día divididos en 2 tomas diarias. Se han usado dosis de hasta 60 mg/gato/día en un pequeño número de pacientes con hiperadrenocorticismo pituitárico (Greco, 2007).

EQUINOS:

 a) Para el tratamiento de la enfermeda de Cushing equina: 0,4-1 mg/kg (120-240 mg dosis total) oral 1 vez por día (McGowen y Neiger, 2003).

Controles

- Efectos clínicos.
- Efectos adversos.
- electrólitos séricos.
- Análisis de orina, incluyendo densidad específica, glucosa y relación cortisol:creatinina.
- Prueba de estimulación con ACTH (véase Posologías para las recomendaciones al respecto).

Información al cliente

- Mantener fuera del alcance de los niños y las mascotas.
- Utilizar guantes o lavarse las manos después de manipular el producto.
- Los clientes deben informar al veterinario la presentación de cualquier efecto adverso.
- Dar la droga con alimento, a menos que el veterinario de instrucciones diferentes.
- Los clientes deben comprender que el trilostano es un tratamiento para el cuadro clínico y no cura la enfermedad.

Química/Sinónimos

El trilostano, un análogo esteroide sintético, tiene un peso molecular de 329,4 y su nombre químico es 4-alfa, 5-alfa-epoxy-17-beta-hidroxi-3-oxoandrostano-2-alfa-carbonitrilo. Es relativamente insoluble en agua.

El trilostano también puede ser conocido como WIN 24540, Vetoryl®, Desopan®, Modrastane® o Modrenal®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las cápsulas comercializadas deben ser almacenadas a temperatura ambiente, en envases herméticos y resistentes a la acción de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno en EE.UU.

En el Reino Unido, se comercializan cápsulas de trilostano de 60 mg y 120 mg. El nombre comercial es *Vetoryl*® (Arnolds Veterinary Products, Cartmel Drive, Harlescott, Shrewsbury, Shropshire SY1 3TB, U.K., número de FAX:+44 0174346211). *Vetoryl*® puede ser importado legalmente a los Estados Unidos, si se obtiene previamente la autorización de la FDA. Véase Apéndice para las instrucciones que deben seguirse.

Una fuente a partir de la cual se puede obtener trilostano después de la aprobación por la FDA es: www.mastersmarketing.com (Mealey, 2007).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Modrastane®, es una droga que aún sigue aprobada para su uso en las personas, pero en EE.UU. ha sido retirada del mercado en 1994.

TRIMEPRACINA, TARTRATO DE + PREDNISOLONA

Temaril-P®

ANTIHISTAMÍNICO FENOTIACÍNICO CON CORTICOSTEROIDE

Consideraciones al recetar

- Combinación de un antihistamínico fenotiacínico con un corticosteroide usada para el prurito y, posiblemente, como antitusivo.
- ▶ Contraindicaciones relativas: infecciones fúngicas sistémicas, hipovolemia o shock, y en pacientes con tétanos o intoxicación con estricnina. Cuidado: pacientes con disfunción hepática, enfermedad cardíaca, infecciones bacterianas o virales activas, úlcera péptica, psicosis aguda, úlcera corneal, síndrome de Cushing, diabetes, osteoporosis, reacciones psicóticas crónicas, predisposición a la tromboflebitis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, debilidad general y animales muy jóvenes.
- ▶ El objetivo es usar la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible.
- Principales efectos adversos: sedación, puede causar una significativa hipotensión, anormalidades de la frecuencia cardíaca, hipotermia o hipertermia, efectos "cushingoideos" con el uso sostenido.
- Muchas posibles interacciones medicamentosas y de laboratorio.

Usos/Indicaciones

La trimepracina con prednisolona es usada para el tratamiento de cuadros pruriginosos, en especial si están inducidos por alergia. Muchos dermatólogos creen que cuando se combina con trimepracina (*Temaril-P*®), se requiere menos cantidad de prednisolona para el control del prurito. El fabricante sugiere que la droga sea empleada en caninos para cuadros pruriginosos o como antitusivo.

Farmacología/Acciones

La trimepracina tiene efectos antihistamínicos, sedantes, antitusivos y antipruriginosos. El producto aprobado para uso veterinario también tiene prednisolona en su formulación, lo que provee efectos antiinflamatorios adicionales.

Farmacocinética

La farmacocinética de la trimepracina no ha sido aparentemente estudiada.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Las contraindicaciones y las precauciones de este producto coinciden con las expuestas para otros fenotiacínicos y antihistamínicos. Para más información, se sugiere revisar las monografías Clorfeniramina y Acepromacina.

Efectos adversos

Para la trimepracina, las posibles reacciones adversas incluyen: sedación, depresión, hipotensión y reacciones extrapiramidales (rigidez, tremores, debilidad, inquietud, etc.).

Los efectos adversos adicionales, si se usa el producto que contiene esteroides, incluyen: elevación de las enzimas hepáticas, pérdida de peso, poliuria/polidipsia, vómitos y diarrea. Si se usa durante un tiempo prolongado, la administración debe suspenderse en forma gradual y puede desarrollarse síndrome de Cushing.

El fabricante del producto combinado para veterinaria (*Tema-ril-P®*) incluye los siguientes efectos adversos en el prospecto del producto: retención de sodio y pérdida de potasio, balance nitrogenado negativo, supresión de la función adrenocortical, demora en la cicatrización de las heridas, osteoporosis, posible aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas y/o exacerbación de las mismas, protrusión de la membrana nictitante, discrasias sanguíneas. Además, se pueden observar la intensificación y la prolongación de la acción de los sedantes, analgésicos o anestésicos, así como también la potenciación de la intoxicación por organofosforados y la actividad del clorhidrato de procaína.

Seguridad en reproducción y lactancia

El fabricante del producto combinado para uso veterinario (*Temaril-P*®) advierte que los corticosteroides pueden inducir los primeros estadios del parto, si se administran durante el último tercio de gestación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda debe ser manejada tal como se expone en la monografía Acepromacina, al comienzo de este libro.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo prometacina (un antihistamínico fenotiacínico relacionado), y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA. Las fenotiacinas pueden aumentar los efectos.
- ANFOTERICINA B. Cuando se la administra en forma concomitante con glucocorticoides, puede causar hipopotasemia.
- ANTIÁCIDOS. Pueden causar una disminución de la absorción gastrointestinal de los fenotiacínicos dados por vía oral.
- MEZCLAS ANTIDIARREICAS (por ej., caolín/pectina, subsalicilato de bismuto). Pueden provocar una disminución de la absorción gastrointestinal de los fenotiacínicos dados por vía oral.
- AGENTES ANTICOLINESTERASA (por ej., piridostigmina, neostigmina, etc.). En los pacientes con miastenia gravis, el uso concomitante de glucocorticoides con estos agentes puede conducir a una profunda debilidad muscular. Si es posible, suspender la medicación anticolinesterasa al menos 24 horas antes de la administración del corticosteroide.
- ASPIRINA (salicilatos). Los glucocorticoides pueden reducir los niveles en sangre de los salicilatos.
- CISAPRIDA. Aumenta el riesgo de arritmias cardíacas cuando se usa con fenotiacínicos.
- DEPRESORES DEL SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos, etc.). Pueden causar depresión aditiva sobre el SNC si se los usa junto con fenotiacínicos.
- CICLOFOSFAMIDA. Los glucocorticoides también pueden inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; puede ser necesario requerir un ajuste de la dosis.
- CICLOSPORINA. La administración concomitante de estas drogas puede aumentar los niveles en sangre de cada una, por inhi-

bición mutua del metabolismo hepático; no está claro cuál es la importancia clínica de esta interacción.

- DIGOXINA. En forma secundaria a la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de desarrollo de arritmias.
- DIURÉTICOS PERDEDORES DE POTASIO (furosemida, tiacidas). Cuando se administran al mismo tiempo con glucocorticoides, pueden causar hipopotasemia.
- EFEDRINA. Puede aumentar el metabolismo.
- ESTRÓGENOS. Los efectos de la hidrocortisona, y posiblemente los de otros glucocorticoides, pueden ser potensiados por la administración concomitante con estrógenos.
- INSULINA. Los requerimientos pueden aumentar en los pacientes que están recibiendo glucocorticoides.
- KETOCONAZOL. Puede disminuir el metabolismo.
- MITOTANO. Puede alterar el metabolismo de los esteroides; pueden ser necesarias dosis de esteroides más altas que lo usual para tratar la insuficiencia adrenal inducida por el mitotano.
- AINE. La administración de otras drogas ulcerogénicas junto con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de ulceración.
- PAROXETINA. Puede aumentar los niveles plasmáticos de la fenotiacina.
- FENOBARBITAL. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.
- FENITOÍNA. Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.
- RIFAMPINA. Puede incrementar el metabolismo de los glucocorticoides.
- VACUNAS. Los pacientes que reciben corticosteroides a dosis inmunosupresoras, en general, no deberían recibir vacunas a virus vivos atenuados, ya que puede aumentar la replicación viral; asimismo, puede ocurrir una disminución de la respuesta inmune después de la administración de vacunas, toxoides o bacterinas.

Consideraciones de laboratorio

- Los glucocorticoides pueden incrementar los niveles de colesterol en suero y de glucosa en orina.
- Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles séricos de potasio.
- Los glucocorticoides pueden suprimir la liberación de la hormona tiroestimulante (TSH) y reducen los valores de T₃ y T₄. Se ha comunicad atrofia glandular tiroidea luego de la administración a largo plazo de glucocorticoides. La captación de I¹³¹ por la tiroides puede estar disminuida por los glucocorticoides.
- Las intradermorreacciones pueden ser suprimidas por los glucocorticoides o la trimepracina.
- Los glucocorticoides pueden inducir resultados falsos negativos en la prueba de nitroazul de tetrazolio para infecciones bacterianas sistémicas.

Posologías

CANINOS:

Para el tratamiento antipruriginoso y antitusivo:

a) Peso hasta 4,5 kg: ½ tableta oral 2 veces por día; >4,5-9 kg: 1 tableta 2 veces por día; >9-18 kg: 2 tabletas, 2 veces por día; >18 kg: 3 tabletas, 2 veces por día. Después de 4 días, reducir la dosis a la mitad de la dosis inicial, o a una cantidad suficiente como para mantener la remisión de los síntomas;

- ajustar la dosis según sea necesario (Prospecto del producto; $Temaril-P^{\otimes}$ Pfizer).
- b) Para el tratamiento del prurito: 1 tableta cada 10 kg de peso, 1 vez por día, durante 3-5 días; luego, día por medio. La administración con ácidos grasos esenciales permite reducir la dosis y la frecuencia de los glucocorticoides (White, 2003a).
- c) Para la dermatitis atópica: 1 tableta de Temaril-P® cada 5 kg de peso, cada 12 horas, durante 1 semana; luego, cada 48 horas (día por medio) (Hillier, 2006e).

Controles

- Eficacia.
- Grado de sedación y efectos anticolinérgicos.
- Efectos adversos asociados con los corticosteroides.

Información al cliente

- Seguir cuidadosamente las recomendaciones del veterinario para la administración.
- El apetito y el consumo de agua pueden aumentar.
- Si los efectos colaterales son preocupantes, contactar con el veterinario.

Química/Sinónimos

El tartrato de trimepracina, un antihistamínico fenotiacínico relacionado con la prometacina, es un polvo cristalino blanco-blanquecino, con una temperatura de fusión de 160-164 °C. Aproximadamente 0,5 g son solubles en 1 ml de agua, y 0,05 g son solubles en 1 ml de alcohol.

El tartrato de trimepracina también puede ser conocido como: tartrato de alimemacina, Chemist Own Peetalix®, Nedeltran®, Panectyl®, Repeltin®, Temaril®, Theralen®, Theralene®, Vallergan® o Variargil®.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar los productos con trimepracina a temperatura ambiente (15-30 °C); proteger las tabletas de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

No hay un producto en medicina veterinaria que sólo contenga trimepracina.

Tartrato de trimepracina, 5 mg y prednisolona, 2 mg (en tabletas); *Temaril-P® Tablets* (Pfizer); (Rx). Aprobado para su uso en caninos. El nombre comercial en Canadá es *Vanectyl-P®*.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Trimetoprima/Sulfa — véase Sulfadiacina/Trimetoprima

TRIPELENAMINA, CLORHIDRATO DE

Re-Covr®

(ANTIHISTAMÍNICO)

Consideraciones al recetar

- ▶ Antihistamínico oral o inyectable.
- Contraindicaciones: no darlo por vía IV a los caballos.
- ▶ Efectos adversos: estimulación del SNC (si se lo da IV a los caballos), sedación, depresión, ataxia, alteraciones gastrointestinales (con el uso oral).

Usos/Indicaciones

Los antihistamínicos son usados en medicina veterinaria para reducir o ayudar a prevenir los efectos adversos mediados por la histamina. La tripelenamina ha sido empleada como estimulante del SNC en "vacas caídas" mediante administración por vía IV lenta.

Farmacología/Acciones

Antihistamínicos (antagonistas de los receptores H₁) inhiben en forma competitiva la histamina en los receptores H₁. No inactivan ni evitan la liberación de histamina, pero pueden impedir la acción de la histamina sobre la célula. Más allá de su actividad antihistamínica, estos agentes también muestran un grado variable de actividad anticolinérgica y neurológica central (sedación). Se considera que la tripelenamina tiene una actividad sedante moderada y mínima actividad anticolinérgica cuando se la compara con otros antihistamínicos.

Farmacocinética

La farmacocinética de la tripelenamina no ha sido estudiada en forma completa ni en los animales domésticos ni en las personas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No administrar la tripelenamina IV en equinos (Véase Efectos adversos).

Efectos adversos

Después de la administración IV de tripelenamina, se pudo observar en los caballos una estimulación del SNC (hiperexcitabilidad, nerviosismo y tremores musculares) que duró hasta 20 minutos. Otros efectos vistos (en todas las especies) incluyen depresión del SNC, incoordinación y alteraciones gastrointestinales.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis de tripelenamina puede causar excitación del SNC, convulsiones y ataxia. Cuando los signos clínicos son graves, efectuar el tratamiento sintomático y de sostén. La fenitoína IV se recomienda para el tratamiento de las convulsiones causadas por sobredosis con antihistamínicos en las personas; en la mayoría de los casos, se evita administrar barbitúricos y diazepam.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo tripelenamina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS DEPRESORES DEL SNC. Puede ocurrir un aumento de la sedación si la clorfeniramina es combinada con otros depresores del SNC.
- HEPARINA, WARFARINA. Los antihistamínicos pueden contrarrestar en parte los efectos anticoagulantes de la heparina o la warfarina.

Consideraciones de laboratorio

■ Los antihistamínicos pueden disminuir la respuesta de roncha y rubor en las intradermorreacciones con antígenos. En las personas, se ha sugerido suspender la administración de antihistamínicos al menos 4 días antes de realizar la prueba.

Posologías

Se recomienda calentar la solución a una temperatura aproximada a la corporal antes de inyectarla; aplicar las inyecciones IM en grandes áreas musculares.

CANINOS:

a) 1 mg/kg oral cada 12 horas; 1 mg/kg IM (Kirk, 1986).

FELINOS:

a) 1 mg/kg oral cada 12 horas; 1 mg/kg IM (Kirk, 1986).

BOVINOS

- a) 1,1 mg/kg (2,5 ml cada 45 kg) IV (para un efecto más inmediato) o IM cada 6-12 horas, según sea necesario (Prospecto del producto; *Re-Covr*® Solvay).
- b) Como tratamiento adyuvante en el síndrome de "vaca caída", como estimulante del SNC: 0,5 mg/kg IV lenta junto con el tratamiento mineral parenteral (Caple, 1986).
- c) 1 mg/kg IV o IM (Howard, 1986).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)
 - a) 1,1 mg/kg (2,5 ml/45 kg) IM cada 6-12 horas, durante el tiempo que sea necesario (Prospecto del producto; Re-Covr® - Solvay).
 - b) 1 mg/kg IM (Robinson, 1987).

PORCINOS:

a) 1 mg/kg IV o IM (Howard, 1986).

Controles

- Eficacia clínica.
- Efectos adversos.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de tripelenamina, un antihistamínico derivado de la etilendiamina, se presenta como un polvo cristalino blanco que se oscurece lentamente con la exposición a la luz. Tiene una temperatura de fusión de 188-192 °C y un p K_a de 3,9-9. Un gramo es soluble en 1 ml de agua o 6 ml de alcohol.

El clorhidrato de tripelenamina también puede ser conocido como: tripelennaminium chloride, *Azaron®*, *Etono®*, *Fenistil®*, *PBZ®*, *Pelamine®*, *Pyribenzamine®*, *Re-Covr®* o *Vaginex®*.

Almacenamiento/Estabilidad

Almacenar el producto inyectable a temperatura ambiente y protegerlo de la luz; evitar el congelamiento o el excesivo calor. Las tabletas deben ser conservadas a temperatura ambiente, en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Tripelenamina, clorhidrato de (inyectable): 20 mg/ml en frascos

de 20 ml, 100 ml y 250 ml; Re-Covr® (Fort Dodge), genérico (varios fabricantes y nombres comerciales); (Rx). El clorhidrato de tripenelamina inyectable está aprobado para su uso en bovinos y equinos. Los bovinos tratados no deben ser a faenados y destinados a consumo por 4 días desde la última aplicación. La leche no debe ser usada para consumo durante 24 horas (2 ordeñes) después del tratamiento. No se ha publicado una tolerancia específica para residuos.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información,

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

TSH --- véase Tirotropina

TULATROMICINA

Draxxin®

ANTIBIÓTICO MACRÓLIDO INVECTABLE

Consideraciones al recetar

- ▶ Antibiótico macrólido inyectable para bovinos y porcinos.
- ▶ Vida media tisular muy prolongada; tratamiento de monodosis.
- No apto para vacas lecheras en lactancia o terneras destinadas a faena.
- ▶ El desarrollo de reacciones locales en el sitio de inyección es el efecto adverso más probable.

Monografía de Elaine Lust, PharmD

Usos/Indicaciones

En los bovinos para carne y las vacas lecheras secas, la tulatromicina está indicada para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina asociada con Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni (Haemophilus somnus) y Mycoplasma bovis; y como agente de control en los bovinos con alto riesgo de desarrollo de enfermedad respiratoria asociada con Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida e Histophilus somni (Haemophilus somnus).

En los porcinos, la tulatromicina está indicada para el tratamiento de la enfermedad respiratoria porcina asociada con Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Bordetella bronchiseptica y Haemophilus parasuis.

Farmacología/Acciones

Si bien la tulatromicina es un antibiótico macrólido (como la eritromicina o la acitromicina), es estructuralmente única por el hecho de que tiene tres grupos amina (tribásico), mientras que la eritromicina sólo tiene uno (monobásico) y la acitromicina tiene dos (dibásico). El grupo de compuestos tribásicos se denomina macrólidos triamilida.

Se cree que la estructura tribásica de la tulatromicina facilita su penetración en las bacterias patógenas gramnegativas, y su baja afinidad por las bombas de eflujo de las bacterias le permite permanecer y acumularse dentro de la bacteria.

El mecanismo de acción de la tulatromicina es similar al de

otros macrólidos, ya que inhibe la síntesis de las proteínas penetrando la pared celular y uniéndose a la subunidad ribosomal 50S en las bacterias susceptibles. Se la considera bacteriostática, pero posee cierto grado de actividad bactericida, en particular para Mannheimia haemolytica y Pasteurella multocida.

Es probable que la eficacia de la tulatromicina sea aumentada por su capacidad para acumularse y ser liberada por las células fagocíticas del hospedador. Ni el modelo dependiente del tiempo ni el dependiente de la concentración pueden predecir con seguridad ni describir la eficacia de la droga. Algunos macrólidos modernos (por ej., acitromicina) tienen una eficacia más predecible a partir de la exposición total de la droga al patógeno; la relación área bajo la curva:concentración inhibitoria mínima puede ser de ayuda.

Farmacocinética.

En las terneras bajo alimentación intensiva que reciben 2,5 mg/kg SC (en el cuello), la tulatromicina se absorbe con rapidez y casi por completo (biodisponibilidad superior al 90%). Por lo general, la concentración plasmática máxima ocurre dentro de los 15 minutos después de la administración. El volumen de distribución es muy grande (aproximadamente 11 L/kg) y la depuración sistémia total es de casi 170 ml/kg/hora. El extenso volumen de distribución es totalmente responsable de la prolongada vida media de eliminación de este compuesto. En el plasma, la vida media de eliminación es de alrededor de 2,75 días, pero en el tejido pulmonar es de unos 8,75 días. La tulatromicina se elimina del cuerpo sin cambios principalmente a través del riñón.

Después de la administración IM en porcinos bajo alimentación intensiva, a una dosis de 2,5 mg/kg, la tulatromicina se absorbe con facilidad y rapidez (biodisponibilidad: 88%), y alcanza los niveles máximos en unos 15 minutos. La tulatromicina se distribuye velozmente en los tejidos corporales y el volumen de distribución es 13-15 L/kg. La vida media plasmática es de 60-90 días, pero la vida media en el tejido pulmonar es de unos 5,9 días. La tulatromicina se elimina del cuerpo sin cambios, sobre todo por heces y orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La tulatromicina está contraindicada en los animales con reacción de hipersensibilidad previa a la droga.

Los bovinos destinados a consumo humano no deben ser enviados a faena dentro de los 18 días posteriores a la última aplicación. No usar en vacas lecheras en lactancia de 20 meses o más edad. No se ha establecido un período de retiro para este producto en los terneros prerrumiantes. No administrar en los terneros destinados a faena.

Los porcinos destinados a consumo humano no deben ser faenados dentro de los 5 días posteriores a la última aplicación.

Efectos adversos

A la dosis autorizada, los efectos adversos parecen ser mínimos en los bovinos y los porcinos. Se ha descrito hipersalivación transitoria y un ternero bajo alimentación intensiva desarrolló una disnea transitoria. La reacción en el sitio de inyección es el efecto observado con mayor frecuencia, y se han informado algunos casos de anorexia en bovinos, según consta en la base de datos sobre Registros de Reacciones Adversas a las Drogas de la FDA.

Las reacciones de hipersensibilidad son posibles, pero no se han encontrado informes al respecto.

La inyección SC o IM puede causar una reacción tisular local transitoria que puede dar lugar a la pérdida del pelo en la zona.

Seguridad en reproducción y lactancia

La seguridad en reproducción es desconocida; el prospecto del producto hace la siguiente mención: "los efectos de *Draxxin*® en bovinos (y porcinos) en relación al rendimiento reproductivo, la gestación y la lactación no han sido determinados."

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los bovinos (terneros bajo alimentación intensiva), las monodosis SC de hasta 25 mg/kg han provocado signos transitorios de dolor en el sitio de inyección, incluyendo sacudidas de la cabeza y golpear el piso con las pezuñas. La inflamación, la coloración del tejido subcutáneo y los cambios histopatológicos correspondientes en el sitio de inyección fueron efectos observados en todos los grupos de prueba.

En los porcinos, monodosis IM de hasta 25 mg/kg provocaron signos transitorios de dolor en el sitio de inyección, inquietud y excesiva vocalización. En un animal que recibió 7,5 mg/kg se observó la presentación de breves tremores.

No suele ser necesario ningún tratamiento sistémico para una sobredosis única, más allá de considerar el tratamiento localizado en el sitio de inyección (por ej., bolsas con hielo) para reducir la inflamación y el dolor, así como también la administración de analgésicos aprobados.

Interacciones medicamentosas

No hay interacciones medicamentosas mencionadas en el prospecto del producto, y no se pudo encontrar ninguna en otras referencias sobre la tulatromicina.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna observada.

Posologías

BOVINOS:

Para las indicaciones autorizadas:

a) Inyectar por vía SC en el cuello, como monodosis, de 2,5 mg/kg (1,1 ml/45 kg de peso). No aplicar más de 10 ml por sitio de inyección (Instrucciones en el prospecto del producto; *Draxxin®* - Pfizer).

PORCINOS:

Para las indicaciones autorizadas:

a) Inyectar por vía IM en el cuello, como monodosis, de 2,5 mg/kg (0,25 ml/10 kg). No aplicar más de 2,5 ml por sitio de inyección (Instrucciones en el prospecto del producto; *Draxxin*® - Pfizer).

Controles

Eficacia clínica.

Información al cliente

- Seguir las pautas de dosificiación de manera exacta; respetar los tiempos de retiro.
- No administrar en vacas lecheras en lactancia (de 20 meses o más edad) o terneras destinadas a consumo.
- Los bovinos son dosificados por vía SC en el cuello, y no debe aplicarse más de 10 ml por sitio de inyección.
- Los porcinos son dosificados por vía IM en el cuello, y no debe aplicarse más de 2,5 ml por sitio de inyección.

Química/Sinónimos

La tulatromicina es un antibiótico macrólido semisintético de la subclase triamilida. Se presenta como un polvo cristalino blanco-blanquecino, fácilmente soluble en agua a pH inferior a 8. A un pH de 7,4 (el pH fisiológico), la tulatromicina (una base débil) es aproximadamente 50 veces más soluble en un medio hidrofílico que en uno hidrofóbico.

El producto inyectable disponible en el comercio contiene 10 mg/ml de tulatromicina en una mezcla equilibrada de dos de sus formas isoméricas en una relación 9:1. El vehículo inyectable contiene propilenglicol al 50%, monotioglicerol (5 mg/ml); ácidos cítrico y clorhídrico son agregados para ajustar el pH. Tiene una viscosidad relativamente baja.

La tulatromicina también puede ser conocida como tulatromicin, tulathromycinum, CP-472295 (componente A), CP-547272 (componente B) o *Draxxin*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La tulatromicina inyectable debe ser almacenada a una temperatura de 25 °C o inferior. El producto es estable a temperatura ambiente durante un lapso de hasta 36 meses.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Tulatromicina (inyectable): 100 mg/ml en frascos de 50 ml, 100 ml, 250 ml y 500 ml; *Draxxin®* (Pfizer). Aprobado para su uso en bovinos y porcinos. Los bovinos destinados a consumo humano no deben ser llevados a faena dentro de los 18 días posteriores a la última aplicación. No aplicar en vacas lecheras de 20 meses o más edad. No se ha establecido un período de retiro para este producto en terneros prerrumiantes. No usar en terneros destinados a faena.

Los porcinos destinados a consumo humano no deben ser faenados dentro de los 5 días posteriores a la última aplicación.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

URSODIOL

Actigall®, Ácido ursodesoxicólico

ÁCIDO BILIAR

Consideraciones al recetar

- ▶ El ácido biliar puede ser útil para el tratamiento de la enfermedad hepatobiliar en perros y gatos. También puede ser usado para los colelitos que contienen colesterol.
- Contraindicaciones: conejos y otros animales con cámara de fermentación en el intestino grueso. Cuidado: complicaciones asociadas con los colelitos (por ej., obstrucción biliar, fístulas biliares, colecistitis, pancreatitis, colangitis).
- ▶ Efectos adversos: parecería ser bien tolerado en caninos y felinos.

Usos/Indicaciones

En los pequeños animales, el ursodiol puede ser útil como terapia adyuvante para el manejo médico de los colelitos que contienen colesterol, y/o en los pacientes con enfermedad hepática crónica, sobre todo cuando la colestasis (toxicidad biliar) tiene un papel importante. Al momento de escribir esta monografía, se desconocen los beneficios del ursodiol para el tratamiento de la enfermedad hepatobiliar canina y felina (los estudios están realizándose), pero puede ser de ayuda para el progreso de las hepatopatías inflamatorias, en particular la hepatitis autoinmune y la hepatotoxicidad aguda.

Farmacología/Acciones

Después de la administración oral, el ursodiol suprime la síntesis hepática y la secreción de colesterol. También disminuye la absorción intestinal de colesterol. Debido a que reduce la saturación de colesterol en la bilis, se piensa que el ursodiol permite la solubilización de los cálculos que contienen colesterol. También aumenta el flujo biliar, y en los pacientes con enfermedad hepática crónica, parecería reducir los efectos hepatotóxicos de las sales biliares al disminuir su acción detergente, y podría proteger a las células hepáticas de la toxicidad de los ácidos biliares (por ej., litocolato, desoxicolato y quenodesoxicolato).

Farmacocinética

El ursodiol se absorbe bien desde el intestino delgado después de la administración oral. En las personas, hasta el 90% de la dosis es absorbida. Después de la absorción, ingresa en la circulación portal. En el hígado, es extraído y combinado (conjugado) con taurina o glicina y secretado en la bilis. Sólo ingresa en muy pequeñas cantidades en la circulación sistémica y apenas se detecta en la orina. Después de cada ciclo enterohepático, algo de la droga conjugada y la droga libre sufren degradación bacteriana; eventualmente, la mayor parte de la droga es eliminada en las heces, después de ser oxidada o reducida a compuestos menos solubles. El

ursodiol detectado en la circulación sistémica presenta una alta afinidad por las proteínas plasmáticas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El ursodiol está contraindicado en conejos y en otros animales con cámara de fermentación en el intestino grueso, ya que es convertido en ácido litocólico (tóxico). Los pacientes sensibles a otros productos con ácido biliar también pueden serlo al ursodiol. Los beneficios del empleo de ursodiol deben ser contrapuestos a sus riesgos, en los pacientes con complicaciones asociadas con los colelitos (por ej., obstrucción biliar, fístulas biliares, colecistitis, pancreatitis, colangitis). Si bien el ursodiol puede ser útil para el tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática crónica, algunos pueden experimentar un mayor deterioro del metabolismo del ácido biliar.

Efectos adversos

Si bien el empleo de ursodiol en los animales ha sido escaso, parece ser bien tolerado por los caninos y los felinos. Aunque este fármaco no se ha asociado con hepatotoxicidad, algunas personas son incapaces de sulfatar el ácido litocólico (un ácido biliar de presentación natural y también un metabolito del ursodiol). El ácido litocólico es una hepatotoxina conocida; la importancia en veterinaria no está clara. Rara vez se han observado diarrea y otros efectos gastrointestinales en las personas que toman ursodiol. Éste no disolverá los cálculos radiopacos calcificados o los cálculos radiolúcidos de pigmentos biliares.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

Se desconoce si el ursodiol se excreta en la leche materna.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis con ursodiol probablemente cause diarrea. El tratamiento, si fuese requerido, podría incluir terapia de sostén, administración oral de un antiácido que contenga aluminio (por ej., una suspensión de hidróxido de aluminio), y el vaciamiento gástrico (si hubo una gran sobredosis) con la administración concurrente de carbón activado o una suspensión de colestiramina.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo ursodiol, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN ALUMINIO. Pueden unirse al ursodiol reduciendo, de esta forma, su eficacia.
- RESINA COLESTIRAMINA. Puede unirse al ursodiol reduciendo, así, su eficacia.

Consideraciones de laboratorio

■ Como el ursodiol es detectado en muchas pruebas para la deter-

minación del **nivel sérico de ácidos biliares**, éstos pueden permanecer falsamente elevados. Sin embargo, un estudio realizado en perros normales, no mostró ningún efecto.

Posologías

CANINOS:

Como tratamiento adyuvante para la hepatitis crónica:

- a) 5-15 mg/kg, oral, en 2 tomas diarias, junto con tratamiento inmunosupresor (nota: a esta dosis, el uso de la droga es preliminar, pero prometedor) (Johnson y Scher-ding, 1994).
- b) 10-15 mg/kg, oral, 1 vez por día (Leveille-Webster y Center, 1995; Twedt, 1999).
- c) Para hepatitis activa crónica, fibrosis y cirrosis. Puede usarse como tratamiento primario o adyuvante. Dosis: 11-15,4 mg/kg, oral, 1 vez por día, o en 2 tomas diarias (Tams, 2000).

FELINOS:

Como tratamiento adyuvante para la hepatitis crónica:

- a) 10-15 mg/kg, oral, 1 vez por día (Leveille-Webster y Center, 1995); Trepanier, 1999).
- b) Para hepatitis crónica activa, fibrosis y cirrosis: puede ser usado como tratamiento primario o adyuvante. Dosis: 11-15,4 mg/kg, oral, 1 vez por día, o en 2 tomas diarias. Por lo general, los felinos toman 1/6 de la cápsula mezclado con una pequeña cantidad de alimento. Los felinos pueden incluso comer su comida si la droga es espolvoreada sobre ella (Tams, 2000).
- c) 10 mg/kg/día, oral (Zoran, 2006b).

Controles

- Eficacia (evaluada mediante ecografía para los colelitos y mejora de la función biliar, para la enfermedad hepática crónica).
- Control de AST y ALT como rutina (en las personas se recomienda efectuar estas pruebas al comenzar el tratamiento, 1 mes y 3 meses después de su inicio, y luego cada 6 meses).

Información al cliente

Debido a que el ursodiol se disuelve con mayor rapidez en presencia de bilis o jugo pancreático, debe ser dado con el alimento.

Química/Sinónimos

El ursodiol, un ácido biliar de presentación natural, también se conoce como ácido ursodesoxicólico y tiene un peso molecular de 392.6.

El ursodiol, además, puede ser conocido como acidum ursodoxycholicum y UDCA; hay muchas marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

A menos que el fabricante especifique otra cosa, las cápsulas con ursodiol deben ser almacenadas a temperatura ambiente (15-30 °C), en envases herméticos.

Formas posológicas/Estado de regulación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ursodiol (cápsulas): 300 mg; *Actigall*® y genérico (Watson); (Rx). Ursodiol (tabletas): 250 mg y 500 mg; *URSO*® 250 y -Forte (Axcan Pharma); (Rx).

VANADIO VANADIL, SULFATO DE

Vanadyl Fuel®

OLIGOELEMENTO

Consideraciones al recetar

- Oligoelemento nutracéutico que puede ser útil como terapia adyuvante de la diabetes mellitus en gatos.
- ▶ Eficacia cuestionable, pero es probable que sea seguro.

Usos/Indicaciones

La suplementación con vanadio puede ser útil como terapia adyuvante de la diabetes mellitus, en particular en los gatos. Hay controversia acerca de si la realización de este tratamiento otorga o no beneficios.

Farmacología/Acciones

En las personas con diabetes mellitus no insulinodependiente, el vanadio puede disminuir los valores de glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada, reduce la liberación de glucosa hepática, y aumenta la disposición periférica y la captación de glucosa en el músculo esquelético mediada por la insulina. El vanadio no influye sobre los niveles de glucemia en los pacientes normales. Si bien su mecanismo de acción exacto es desconocido, parecería inhibir la proteína tirosina fosfatasa (o PTP). Ésta es importante en la transducción de señales y permite que el vanadio actúe tanto en la vía dependiente de insulina como en la no dependiente.

Farmacocinética

Se ha hallado poca información sobre la farmacocinética del vanadio. Sólo se absorbe alrededor del 5% del elemento presente en el alimento. In vivo se convierte al catión vanadil y forma complejos con la ferritina y la transferrina. Las máximas concentraciones de vanadio se encuentran en hígado, huesos y riñones. El vanadio es eliminado por vía renal. Los efectos sobre la glucosa en las personas con diabetes mellitus no insulinodependiente pueden persistir durante semanas luego de suspender la administración.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los suplementos con vanadio podrían exacerbar la insuficiencia renal; usar con cautela en estos pacientes.

Efectos adversos

Se han informado alteraciones gastrointestinales en algunos gatos que recibieron suplementos con vanadio; la anorexia y los vómitos son los efectos observados con mayor frecuencia. Se ha documentado que los felinos en un principio incapaces de tolerar el vanadio, pueden retomar el tratamiento sin que se presenten efectos colaterales. El vanadio en dosis altas puede tener efectos renales tóxicos.

Seguridad en reproducción y lactancia

Se desconoce si la suplementación con vanadio es segura durante la gestación. Es improbable que el vanadio tenga efectos negativos en los gatitos lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El sulfato de vanadil puede ser levemente tóxico. La DL_{50} oral en ratas es 450 mg/kg. Considerar la eliminación del producto presente en el intestino si se produjo una sobredosis aguda. Contactar con un centro de control toxicológico animal para obtener más información. Las sobredosis crónicas pueden causar daño renal.

Interacciones medicamentosas

No se encontraron interacciones específicas. Cuando se usa con otros agentes para el manejo de la diabetes, pueden haber efectos aditivos.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones o consideraciones específicas.

Posologías

Nota: debido a que el vanadio es dado como una sal, no confundir la dosificación para el vanadio con la de sulfato de vanadil. Este último contiene 31% de vanadio elemental, pero las cantidades autorizadas de vanadio pueden variar considerablemente.

FELINOS:

- a) Usando Super Vanadyl Fuel® (Twin Labs; también contiene cromo): ½ cápsula oral 1 vez por día, con la comida (Dowling, 2000).
- b) Para tratamiento adyuvante de la diabetes felina tipo 2: vanadio (nota: no se especifica la sal, asumiendo que es vanadio elemental) 0,2 mg/kg oral 1 vez por día, agregado en el alimento o el agua (Greco, 2002a).
- c) Para la diabetes mellitus: sulfato de vanadil a 1 mg/kg oral 1 vez por día o vanadio a 0,2 mg/kg oral 1 vez por día (Wynn, 2002).
- d) Para la diabetes mellitus no insulinodependiente, usando Vanadyl Fuel® (Twin Labs; también contiene cromo): 1 cápsula oral 1 vez por día, cada 24 horas (Melendez y Lorenz, 2002).

Controles

■ Como no hay una forma confiable para medir el vanadio en el cuerpo, una prueba clínica es la única forma de determinar si el está contribuyendo a controlar la glucemia. Hay que seguir los métodos estándares para supervisar la eficacia del tratamiento para la diabetes (glucemia en ayunas, apetito, actitud, condición corporal, resolución de la polidipsia/poliuria y, quizás, nivel sérico de fructosamina y/o hemoglobina glucosilada).

Información al cliente

- Los clientes deben administrar el medicamento sólo tal como fue prescrito y no cambiar la marca comercial sin consultar con su veterinario.
- Darlo con la comida.

Química/Sinónimos

El vanadio, un oligoelemento (V, número atómico 23), suele ser dado en forma de sal inorgánica (sulfato de vanadil). El sulfato de

vanadil se presenta como cristales azules y es muy soluble en agua. Contiene 31% de vanadio elemental.

El sulfato de vanadil también puede ser conocido como: óxido sulfato de vanadio (IV), oxisulfato de vanadio (IV), oxo(sulfato[2-]-O)-vanadio, sulfato de vanadil (IV) o sulfato hidrato de vanadil (IV).

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Si bien el sulfato de vanadil es estable bajo condiciones ordinarias, véase el prospecto de cada producto que se está usando.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

No hay productos farmaceúticos aprobados para uso oral.

Los productos orales con sulfato de vanadil son considerados suplementos nutricionales por la FDA. No hay estándares aceptados para evaluar la potencia, la pureza, la seguridad o la eficacia por parte de entidades oficiales.

Se dispone de suplementos a partir de una amplia variedad de fuentes. Los productos comunes incluyen tabletas de 7,5 mg y 10 mg o cápsulas de 15 mg. Un producto que ha sido usado en felinos es *Super Vanadyl Fuel*®, Twin Labs). Este es un producto combinado que en cada cápsula contiene (entre muchos otros ingredientes): 150 µg de cromo (como nicotinato y picolinato de cromo) y 1,25 mg de vanadio elemental (bimaltolato oxovanadio y sulfato de vanadil). No se puede determinar la bioequivalencia entre productos.

VANCOMICINA, CLORHIDRATO DE

Vancocin®

ANTIBIÓTICO GLUCOPÉPTIDO

Consideraciones al recetar

- Antibiótico glucopéptido reservado para uso IV en caso de infecciones por estafilococos o enterococos con resistencia multidroga; también puede ser usado para el tratamiento de la diarrea por Clostridium difficile.
- Cuando se emplea por vía sistémica, debe ser dado en forma IV; cuando se inyecta por vía SC o IM produce grave dolor y daño tisular.
- Puede ser sinérgico con los aminoglucósidos, pero también es posible un aumento del riesgo de nefrotoxicidad, ototoxicidad y neutropenia.
- ▶ Si disminuye la función renal, ajustar la dosis.

Usos/Indicaciones

La vancomicina sólo debería usarse para el tratamiento de las infecciones documentadas como resistentes a otros antibióticos y, además, susceptibles a la vancomicina; por lo general, se trata de infecciones por *Staphylococcus* spp resistente a la meticilina o Enterococcus spp con resistencia multidroga. Podría ser útil para el tratamiento oral de la colitis seudomembranosa causada por *Clostridium difficile*.

Farmacología/Acciones

La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular y la permeabilidad de la membrana celular bacteriana. También afecta la síntesis del ARN bacteriano. Sólo es efectiva contra bacterias grampositivas, incluyendo muchas cepas de estreptococos, estafilococos y enterococos. La vancomicina es, en general, un antibiótico bactericida, pero posee actividad bacteriostática contra los enterococos. También actúa contra Clostridium difficile, Listeria monocytogenes, Corinebacterium y Actinomyces spp. La vancomicina y los aminoglucósidos pueden tener una acción sinérgica contra los microorganismos susceptibles.

La resistencia a la vancomicina de ciertas cepas de enterococos y estafilococos está en aumento en medicina humana y, posiblemente, también en los pacientes veterinarios.

Farmacocinética

Cuando se administra por vía oral, la vancomicina no es absorbida en forma apreciable. Después de la administración IV, la vancomicina es ampliamente distribuida. Los niveles terapéuticos pueden ser encontrados en los líquidos pleural, ascítico, pericárdico y sinovial. En los niveles séricos usuales, no se distribuye con facilidad hacia el líquido cefalorraquídeo.

La vida media de eliminación de la vancomicina en pacientes con función renal normal es de aproximadamente, 4-6 horas. El tratamiento prolongado puede permitir la acumulación de la droga. Ésta es eliminada principalmente por filtración glomerular; pequeñas cantidades son excretadas en la bilis.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La vancomicina es un antibiótico importante para el tratamiento de las infecciones con resistencia multidroga en pacientes humanos. No debería emplearse en pacientes veterinarios cuando otros antibióticos pueden ser usados con éxito para el tratamiento de la infección.

En los pacientes con disminución de la función renal que requieren vancomicina, la dosis debe ser disminuida o debe aumentarse el intervalo entre dosis. Los niveles séricos deben ser controlados.

Efectos adversos

Cuando se administra por vía parenteral, la nefrotoxicidad y la ototoxicidad son los posibles efectos adversos más preocupantes de la vancomicina. A diferencia de los aminoglucósidos, se cree que estos efectos son poco frecuentes. En las personas pueden manifestarse reacciones dermatológicas e hipersensibilidad; no se sabe si estos efectos deben ser considerados en los pacientes veterinarios. Se ha descrito neutropenia reversible en pacientes humanos, en particular cuando se usan dosis altas y durante tiempo prolongado.

No administrar por vía IV rápida o como bolo; se ha documentado la presentación de tromboflebitis, grave hipotensión o paro cardíaco (muy poco frecuente). La vancomicina debe ser dada en un lapso no inferior a 30 minutos como solución diluida.

No administrar por vía IM, SC o intraperitoneal. Puede ocurrir grave daño tisular y dolor.

La administración oral puede provocar alteraciones gastrointestinales (náuseas, inapetencia).

Seguridad en reproducción y lactancia

Cuando se usa por vía oral, la vancomicina es relativamente segura durante la gestación (categoría *B* para la FDA). Cuando se administra por vía IV, se desconoce si puede representar peligro para el feto. Un estudio limitado realizado con pacientes humanos no detectó daño fetal, pero el número de individuos evaluados fue reducido. En las personas, cuando se administra por vía IV la FDA clasifica a esta droga como categoría C para su uso durante el

embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.) Debido a que en los pacientes veterinarios la vancomicina sólo debe ser usada para infecciones serias, es probable que los posibles beneficios del tratamiento superen a los riesgos, en la mayoría de las circunstancias.

La vancomicina es excretada en la leche. Dado que la droga no se absorbe en cantidad apreciable, es improbable que represente un peligro significativo para los animales lactantes, aunque podría presentarse diarrea.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los pacientes con colitis asociada con Clostridium difficile que reciben una sobredosis oral podrían absorber suficiente cantidad de la droga como para evidenciar efectos adversos. La DL_{50} IV para la vancomicina en ratones y ratas es 400 mg/kg y 319 mg/kg, respectivamente. La sobredosis IV de vancomicina puede aumentar el riesgo de efectos adversos, en particular de ototoxicidad y nefrotoxicidad. Se aconseja realizar cuidados de sostén. La hemodiálisis no parece eliminar la droga en cantidades significativas.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo vancomicina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- AMINOGLUCÓSIDOS. La vancomicina puede aumentar el riesgo de ototoxicidad o nefrotoxicidad relacionada con los aminoglucósidos. Debido a que esta combinación de drogas puede ser necesaria desde un punto de vista médico (hay evidencia de sinergismo contra estafilococos y enterococos), se sugiere mantener un control estricto.
- ANESTÉSICOS INHALATORIOS. En los niños, la vancomicina usada con agentes anestésicos ha causado eritema y rubor símil histamina.
- OTRAS DROGAS NEFROTÓXICAS (por ej., anfotericina B, cisplatino). Usar con cuidado con otras drogas nefrotóxicas.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones específicas a considerar.

Posologías

Para preparar la solución parenteral usando vancomicina en polvo para inyección (500 mg o 1 g): reconstituir del frasco los 500 mg agregando 10 ml de agua estéril para inyección. Agregar 20 ml al frasco de 1 g. Antes de administrarla al paciente, diluirla aun más (100 ml para los 500 mg y 200 ml para 1g), utilizando un diluyente compatible (dextrosa al 5% en agua, solución lactada de Ringer o cloruro de sodio al 0.9%).

CANINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para bacteriemia/septicemia confirmada causada por enterococos o estafilococos resistentes a otros antibióticos utilizados con frecuencia: 15 mg/kg IV durante 30-60 min cada 6-8 horas (Ford, 2005).
- b) 15 mg/kg IV durante 30-60 minutos cada 6 horas. Para el tratamiento exitoso de las infecciones serias, también se debe considerar la administración de un aminoglucósido, tal como gentamicina o amikacina (Papich, 2003b).
- c) Para uso oral, para el tratamiento de la enterocolitis por C.

difficile: 10-20 mg/kg oral cada 6 horas, durante 5-7 días.

Para uso IV, para el tratamiento de infecciones cutáneas, urinarias o de tejidos blandos: 10-20 mg/kg IV cada 12 horas, durante 7-10 días.

Para uso IV, para el tratamiento de infecciones sistémicas o bacteriemias: 15 mg/kg IV cada 6 horas, durante 10 días (Greene, Hartmann y col., 2006).

FELINOS:

Para infecciones susceptibles:

- a) Para bacteriemia/septicemia confirmada causada por enterococos o estafilococos resistentes a otros antibióticos utilizados con frecuencia: 15 mg/kg IV durante 30-60 minutos cada 6-8 horas (Ford, 2005).
- b) 15 mg/kg IV durante 30-60 minutos cada 6 horas. Para el tratamiento exitoso de las infecciones serias, también se debe considerar el uso de un aminoglucósido, como gentamicina o amikacina (Papich, 2003b).

Controles

Cuando se usa por vía parenteral:

- Función renal: datos basales y controles periódicos.
- Nivel de vancomicina: mantenerlo por encima de 5 μg/ml (algunos dicen entre 10-15 μg/ml).
- Hemograma completo periódico, si el tratamiento es prolongado.

Información al cliente

- La vancomicina parenteral se usa en pacientes internados.
- La vancomicina oral puede ser empleada en pacientes ambulatorios; se debe aconsejar al cliente que cumpla con la prescripción.
- La formulación oral puede ser dada con un poco de alimento.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de vancomicina, un antibiótico glucopéptido, se presenta como un polvo inodoro, de color bronce a marrón; es libremente soluble en agua. Una solución acuosa al 5% tiene un pH de 2,5-4,5.

La vancomicina también puede ser conocida como: vanco, vancomycin o *Vancocin*®; hay disponibles muchas marcas registradas internacionales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La vancomicina debe ser almacenada a temperatura ambiente en envases herméticos, protegida de la acción de la luz. Una vez reconstituidas (véanse las instrucciones en el prospecto del producto o la sección Posologías), las soluciones inyectables u orales serán estables durante 14 días si son refrigeradas. Si se diluye con dextrosa al 5% en agua o con cloruro de sodio al 0,9% para ser administrada por vía parenteral, la solución será estable durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 2 meses si es refrigerada.

La vancomicina es **compatible** con dextrosa al 5% en agua, cloruro de sodio al 0,9% y solución lactada de Ringer.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTO APROBADO PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Vancomicina, clorhidrato de (cápsulas): 125 mg y 250 mg; Vancocin® (ViroPharma); (Rx).

Vancomicina, clorhidrato de (polvo para solución oral): envase con 1 g; genérico (ESI Lederle); (Rx).

Vancomicina, clorhidrato de (polvo para inyección): frascos con 500 mg, 1 g, 5 g y 10 g; *Vancocin*® (ViroPharma); *Vancoled*® (Lederle); genérico (varios); (Rx).

VASELINA

Petrolato blanco

LAXANTE LUBRICANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Laxante lubricante.
- Cuidado: pacientes debilitados o gestantes, y aquellos con hernia hiatal, disfagia y retención esofágica o gástrica.
- Usar con precaución cuando se administra por sonda, para evitar la aspiración.
- ▶ Efectos adversos: neumonitis lipídica, si hay aspiración; reacciones granulomatosas en el hígado, etc., si se absorben cantidades significativas desde el intestino; escape de vaselina a través del ano; el uso prolongado puede conducir a una disminución de la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K).
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La vaselina es usada con frecuencia en los equinos para el tratamiento de la constipación y las impactaciones fecales. También se emplea como laxante en otras especies, pero con menor frecuencia. La vaselina ha sido administrada después de la ingestión de toxinas liposolubles (por ej., queroseno, metaldehído) para retardar su absorción mediante las propiedades laxantes y de solubilidad.

Los productos que contienen petrolato (por ej., Felaxin®, Laxatone®, Kat-A-Lax®, etc.) pueden ser usados en caninos y felinos como laxantes, o para prevenir o reducir la formación de "bolas de pelos" (tricobezoares) en los gatos.

Farmacología/Acciones

La vaselina y el petrolato actúan como laxantes lubricando la materia fecal y la mucosa intestinal. También reducen la absorción de agua desde el tracto gastrointestinal; de esta forma, aumentan el volumen fecal y disminuyen el tiempo de tránsito intestinal.

Farmacocinética

Se ha informado que después de la administración oral, las emulsiones de vaselina pueden ser absorbidas hasta en un 60%, pero la mayoría de los informes indican que las preparaciones con vaselina se absorben sólo en mínimas cantidades.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No se encontraron contraindicaciones específicas para pacientes veterinarios. En las personas, la administración oral de vaselina está contraindicada en pacientes de menos de 6 años, debilitados o embarazadas, y en pacientes con hernia hiatal, disfagia o retención esofágica/gástrica. Usar con cuidado cuando se administra por sonda para evitar la aspiración, en especial en animales debilitados o recalcitrantes. Para evitar la aspiración en los pequeños animales, no debe intentarse la administración oral de vaselina

cuando hay aumento del riesgo de vómitos, regurgitación u otro tipo de dificultad en la deglución. Muchos veterinarios creen que la vaselina no debería suministrarse por vía oral en los pequeños animales debido al riesgo de aspiración y, si se la usa como laxante, debería ser administrada por vía rectal.

Efectos adversos

Cuando se usa en el corto plazo y a la dosis recomendada, la vaselina y el petrolato causan mínimos efectos adversos. El efecto más importante que podría ocurrir es la aspiración, con la resultante neumonitis lipídica; esto se evita usando la droga sólo en los casos apropiados, comprobando que la sonda está en el estómago, y administrando la vaselina a una velocidad razonable.

Se pueden desarrollar reacciones granulomatosas en hígado, bazo y linfonódulos mesentéricos cuando una cantidad significativa de vaselina es absorbida desde el intestino. También puede producirse la salida de vaselina a través del orificio anal, lo cual constituye un punto a considerar cuando el animal presenta lesiones rectales, o se trata de una mascota que vive dentro de la casa. La administración a largo plazo de vaselina/petrolato puede conducir a una disminución de la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Sin embargo, no se encontraron informes que documenten la presentación de una hipovitaminosis clínicamente significativa en gatos medicados con petrolato durante tiempo prolongado.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

El uso de la vaselina durante la lactancia debería ser seguro.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información específica acerca de la sobredosis de vaselina, pero a excepción de la aspiración, sería de esperar que los efectos sean autolimitantes. Véase la sección Efectos adversos para más información.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo vaselina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- **DOCUSATO.** En teoría, la vaselina no debe ser dada junto con docusato ya que podría aumentar la absorción de la primera. Sin embargo, esto no parece ser significativo en los grandes animales, desde un punto de vista clínico.
- VITAMINAS A, D, EY K. La administración por largo plazo de vaselina puede afectar la absorción de vitamina K o de otras vitaminas liposolubles. Se ha recomendado administrar la vaselina entre las comidas, para minimizar este problema.

Posologías

CANINOS:

Como un laxante:

- a) 2-60 ml oral (Jenkins, 1988; Kirk, 1989).
- b) 5-30 ml oral (Davis, 1985a).
- c) 5-25 ml oral (Burrows, 1986).

FELINOS:

Como un laxante (véanse las instrucciones específicas en el prospecto de los productos laxantes para felinos).

- a) 2-10 ml oral (Jenkins, 1988; Kirk, 1989).
- b) 2-6 ml oral (Davis, 1985a).
- c) 5 ml por día con el alimento (Sherding, 1989).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

 a) Conejos: como laxante o para eliminar tricobezoares: usando el producto laxante para felinos: 1-2 ml/día durante 3-5 días (Ivey y Morrisey, 2000).

BOVINOS:

Nota: administrar a través de una sonda gástrica.

Como laxante:

- a) 1-4 L (Howard, 1986).
- b) Adultos: 0,5-2 L; terneros: 60-120 ml (Jenkins, 1988).

Para el tratamiento adyuvante de la intoxicación con metaldehído:

a) 8 ml/kg; se puede usar con un catártico salino (Smith, 1986).
 Para el tratamiento adyuvante de la intoxicación por nitratos:

a) 1 L cada 400 kg de peso (Ruhr y Osweiler, 1986).

EQUINOS:

Como laxante (administrada a través de una sonda gástrica):

- a) Para las impactaciones del colon mayor: 1,9-3,8 L cada 12-24 horas; puede requerirse hasta 19 L. Mezclar 0,95-1,9 L de agua tibia con la vaselina, para facilitar la administración y dar más líquido al equino. Bombear a una velocidad moderada, determinada por el flujo gravitacional (Sellers y Lowe, 1987).
- Adultos: 2-4 L, se puede repetir a diario; potrillos: 240 ml (Clark y Becht, 1987).
- c) Adultos: 0,5-2 L; potrillos: 60-120 ml (Jenkins, 1988).

PORCINOS

a) Como laxante: 50-100 ml; administrar por sonda gástrica (Howard, 1986).

OVINOSY CAPRINOS:

 a) Como laxante: 100-500 ml; administrar por sonda gástrica (Howard, 1986).

AVES:

Usado como laxante y para facilitar la eliminación de plomo desde la molleja:

 a) 1-3 gotas cada 30 g de peso o 5 ml/kg oral, 1 vez. Repetir según sea necesario. Dar a través de una sonda o muy lentamente, para evitar la aspiración (Clubb, 1986).

Controles

- Eficacia clínica.
- Si hay posibilidad de aspiración: auscultar; sacar una radiografía si es necesario.

Información al cliente

- Seguir las indicaciones del veterinario o las instrucciones en el prospecto de los productos laxantes para felinos.
- No aumentar la dosis ni prolongar el tratamiento más allá de las recomendaciones del veterinario.

Química/Sinónimos

La vaselina (también conocida como petrolato líquido, parafina líquida o vaselina blanca) es un líquido aceitoso insípido, inodoro (cuando está frío), transparente, incoloro, insoluble en agua y alcohol. Es una mezcla de hidrocarbonos complejos derivada del petróleo crudo. Para propósitos farmacéuticos, se recomienda la vaselina pesada en lugar de la liviana, ya que se cree que tiene una

menor tendencia a ser absorbida en el intestino, o ser aspirada cuando se administra por vía oral.

El petrolato blanco (también conocido como gelatina blanca de petróleo o parafina blanda blanca) se presenta como una masa untuosa blanca a débilmente amarilla. Es insoluble en agua y casi insoluble en alcohol. El petrolato blanco difiere del petrolato sólo por el hecho de ser más refinado, perdiendo así su coloración amarilla.

La vaselina puede también ser conocida como: parafina líquida, 905 (hidrocarbonos minerales), dickflussiges paraffin, petrolato líquido pesado, huile de vaseline epaisse, petrolato líquido, oleum petrolei, oleum vaselini, paraffinum liquidum, paraffinum subliquidum, vaselinol, vaselinum liquidum y vaselina blanca; hay muchos nombres comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad

Los productos con petrolato deben ser almacenados a temperaturas inferiores a los 30 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Los productos con vaselina no han sido formalmente aprobados para su uso en los animales destinados a la producción de alimento. Estos productos y preparaciones están a disposición sin prescripción (productos de venta libre).

Productos para uso oral:

Vaselina líquida: disponible en envases de 3,8 L y barriles de 209 L. Productos laxantes para felinos: pueden variar en su composición real; algunos contienen petrolato líquido en lugar de petrolato blanco y pueden tener diferentes sabores (atún, caviar, malta, etc.). Los nombres comerciales incluyen (esta lista no es necesariamente completa): Laxatone®, Laxa-Stat® (Evsco y Tomlyn Health); Vedalax® (Vedco); Cat-Lax® (Pharmaderm); Vetscription® Hairball Remedy (Sergeant's); Hairball Preparation® (Vet Solutions); Hartz® Health Measures Hairball Remedy (Hartz Mountain); Petromalt® (Virbac); Petrotone® (Butler); Felilax® (Vetus).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Vaselina líquida en envases con 180 ml y 473 ml; genérico; (producto de venta libre).

Emulsiones con vaselina:

Hay varios productos disponibles que son emulsiones con vaselina y pueden ser más palatables para la administración oral. Debido a su costo y a que no poseen mayor eficacia, sólo son usados en los pequeños animales. Pueden ser dosificados tal como ya fue expuesto, basándose en el porcentaje real de vaselina de la preparación usada. Los nombres comerciales incluyen: *Kondremul® Plain* (Heritage Consumer Prod); (producto de venta libre); se dispone de varios productos genéricos.

VASOPRESINA

Pitressin®

HORMONA

Consideraciones al recetar

- Hormona usada principalmente como agente diagnóstico, y algunas veces, para el tratamiento de la diabetes insípida; puede ser utilizada como tratamiento adyuvante en el shock.
- ▶ Contraindicaciones: nefritis crónica hasta que se resuelva la retención de nitrógeno alcanzando niveles razonables, o en pacientes que muestren hipersensibilidad a la droga. Cuidado: enfermedades vasculares, desórdenes convulsivantes, insuficiencia cardíaca o asma.
- ▶ Efectos adversos: irritación local en el sitio de inyección (incluyendo la formación de abscesos estériles), reacciones cutáneas, dolor abdominal, hematuria y, rara vez, reacciones de hipersensibilidad (urticaria).
- ▶ La sobredosis puede conducir a la intoxicación hídrica.

Usos/Indicaciones

La vasopresina es usada en la medicina veterinaria como un agente diagnóstico y en el tratamiento de la diabetes insípida en los pequeños animales. En los últimos años, ha habido un interés significativo acerca del uso de vasopresina para el tratamiento del síndrome de shock, en las personas y los animales. Se están llevando a cabo investigaciones al respecto.

En medicina humana, la vasopresina ha sido utilizada para el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal aguda y para estimular la peristalsis gastrointestinal. También está siendo usada en forma de infusión IV a velocidad constante para el tratamiento de pacientes sépticos hipotensos que no responden a los vasopresores convencionales. Previo a los procedimientos radiográficos, ha sido empleada para disipar las sombras gaseosas que interfieren con la imagen, o para ayudar a concentrar el medio de contraste.

Farmacología

La vasopresina u hormona antidiurética (HAD) promueve la reabsorción renal de agua libre de soluto en los túbulos contorneados distales y el conducto colector. La HAD aumenta el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en el túbulo, lo que aumenta la permeabilidad al agua en la superficie luminal, lo que incrementa la osmolalidad urinaria y disminuye el flujo urinario. Sin la vasopresina, puede aumentar el flujo urinario hasta un 90% por encima de lo normal.

A dosis por encima de lo necesario para una actividad antidiurética, la vasopresina puede causar contracción del músculo liso. Los capilares y las pequeñas arteriolas son los vasos más afectados, dando lugar a una disminución del flujo sanguíneo en varios sistemas. No obstante, el flujo hepático puede, en realidad, estar aumentado.

La vasopresina puede provocar la contracción del músculo liso de la vejiga y la vesícula biliar, y aumentar la peristalsis intestinal, en particular a nivel del colon. Asimismo, puede disminuir las secreciones gástricas y elevar la presión esfinteriana gastrointestinal; la concentración de ácido gástrico permanece sin cambios.

La vasopresina posee mínimos efectos oxitóxicos, pero a dosis elevadas puede estimular la contracción uterina. La vasopresina también causa la liberación de corticotropina, hormona del crecimiento y hormona foliculoestimulante (FSH).

Farmacocinética

La vasopresina es destruida en el tracto gastrointestinal previo a ser absorbida y, por lo tanto, debe ser administrada por vía intranasal o parenteral. Después de la administración IM o SC en caninos, la vasopresina acuosa tiene actividad antidiurética durante 2-8 horas.

La vasopresina se distribuye por todo el líquido extracelular. La hormona no parece unirse a las proteínas plasmáticas.

La vasopresina es destruida con rapidez en el hígado y los riñones. En las personas, la vida media plasmática es de sólo 10-20 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La vasopresina está contraindicada en los pacientes humanos hipersensibles a la droga o con nefritis crónica (hasta que la retención de nitrógeno se resuelva y alcance niveles razonables).

Debido a sus efectos sobre otros sistemas, en particular a altas dosis, la vasopresina debe ser usada con cautela en pacientes con enfermedad vascular, desórdenes convulsivantes, insuficiencia cardíaca o asma.

Efectos adversos

Los efectos adversos que pueden ser vistos incluyen: irritación local en el sitio de inyección (incluyendo la formación de abscesos estériles), reacciones cutáneas, dolor abdominal, hematuria y, rara vez, se puede producir una reacción de hipersensibilidad (urticaria). La sobredosis puede conducir a la intoxicación hídrica (véase más adelante).

Seguridad en reproducción y lactancia

Aunque la droga tiene mínimos efectos sobre las contracciones uterinas a las dosis usuales, debe ser usada con cuidado en los animales en gestación. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso en el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los signos clínicos iniciales de la intoxicación hídrica inducida por sobredosis pueden incluir indiferencia o depresión. En una intoxicación más grave, los signos clínicos pueden incluir coma, convulsiones y, eventualmente, la muerte. El tratamiento para las intoxicaciones leves consiste en interrumpir el tratamiento con vasopresina y restringir el acceso de agua, hasta que el cuadro se resuelva. La intoxicación grave puede requerir el uso de diuréticos osmóticos (manitol, urea o dextrosa) con furosemida o sin ella.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes drogas pueden inhibir la actividad antidiurética de la vasopresina:

- M ALCOHOL
- M DEMECLOCICLINA
- EPINEFRINA (en altas dosis)
- # HEPARINA
- NOREPINEFRINA (en altas dosis)

Las siguientes drogas pueden potenciar los efectos antidiuréticos de la vasopresina:

- **ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS**
- **CARBAMACEPINA**
- **CLORPROPAMIDA**
- CLOFIBRATO
- **FLUDROCORTISONA**
- FENFORMINA
- UREA

Posologías

CANINOS:

Como agente diagnóstico después de la prueba de privación de agua; controlar con cuidado. La prueba de privación de agua está contraindicada en los animales deshidratados o que tienen una enfermedad renal conocida, y se usa para diferenciar si la diabetes insípida es de origen central o nefrogénica. Véase un texto actualizado sobre medicina interna en pequeños animales para obtener más información.

a) Prueba con vasopresina exógena: después de la prueba de privación de agua, vaciar la vejiga, colocar un catéter IV y reintroducir el agua lentamente. Administrar vasopresina acuosa en dextrosa al 5% en agua a una dosis de 2,5 μU/kg durante 1 hora. Para preparar 1 L de solución a una concentración de 5 µU/ml agregar 5 U de vasopresina a 1 L de dextrosa al 5% en agua. Vaciar la vejiga y recolectar la orina a los 30, 60 y 90 minutos. Si la densidad urinaria es >1.015 = diabetes insípida sensible a la HAD; si la densidad es <1.015 = diabetes insípida nefrogénica o efecto por lavado medular (Nichols y Miller, 1988).

Para el tratamiento adyuvante del shock:

a) Caninos con hipotensión persistente después de haber realizado una fluidoterapia óptima: vasopresina (1-4 µU/kg/ minuto) y/o norepinefrina (0,1- µg/kg/minuto). El objetivo del tratamiento vasopresor es mantener la presión sanguínea arterial media entre 70-90 mmHg (Hansen, 2007a).

Para el tratamiento de la diabetes insípida central: nota: debido a que el tanato de vasopresina en aceite ya no está disponible en el comercio, la mayoría de los veterinarios están usando desmopresina para el tratamiento de esta enfermedad. Véase la monografía Desmopresina para obtener más información.

FELINOS:

Como agente diagnóstico después de la prueba de privación de agua. La prueba de privación de agua está contraindicada en animales deshidratados o que tienen una enfermedad renal conocida, y se usa para diferenciar si la diabetes insípida es de origen central o nefrogénica.

a) Inmediatamente después de haber terminado la prueba de privación de agua, administrar vasopresina acuosa (0,5 U/kg IM); continuar con el ayuno sólido y líquido. Vaciar la vejiga a los 30, 60 y 120 minutos y determinar la densidad específica (osmolalidad). Una vez terminada la prueba, se le permite al felino acceder gradualmente al agua. La incapacidad para concentrar la orina durante la prueba de privación de agua, seguida por una elevación de la densidad específica urinaria >1.025 después de la administración de vasopresina, es indicativo de diabetes insípida central (Peterson y Randolph, 1989).

Para el tratamiento de la diabetes insípida central: nota: debido

a que el tanato de vasopresina en aceite ya no se comercializa, la mayoría de los veterinarios están usando desmopresina para el tratamiento de esta enfermedad; véase la monografía Desmopresina para más información.

Controles

- Producción de orina y frecuencia de micción.
- Consumo de agua.
- Densidad específica de orina y/u osmolalidad.

Química/Sinónimos

La vasopresina, una hormona hipotalámica que se almacena en la pituitaria posterior, es un polipéptido de 9 aminoácidos con un puente disulfuro. En la mayoría de los mamíferos (incluyendo a caninos y seres humanos), la hormona natural es la arginina vasopresina, mientras que en los porcinos la arginina es remplazada por lisina. La lisina vasopresina tiene sólo la mitad de la actividad antidiurética de la arginina vasopresina. Los productos comercializados que contienen vasopresina pueden ser una combinación de arginina o lisina vasopresina derivados de fuentes naturales o preparados en forma sintética. Los productos están estandarizados por su acticidad vasopresora en ratas (unidades USP presoras de pituitaria posterior); su actividad antidiurética puede ser variable. La vasopresina disponible en el comercio tiene poca actividad oxitóxica (si es que la tiene) a la dosis usual.

La vasopresina inyectable se presenta como un líquido transparente, incoloro (o casi) con un leve olor característico. Es soluble en agua.

La vasopresina también puede ser conocida como: HAD, ADH, hormona antidiurética, 8-arginina vasopresina, beta-hipofamina, Neo-Lidocaton®, Pitressin® y Pressyn®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La vasopresina acuosa inyectable debe ser almacenada a temperatura ambiente; evitar el congelamiento.

Si la inyección del producto acuoso va a ser administrada por infusión IV o intraarterial, puede ser diluida en dextrosa al 5% en agua o solución salina normal. Para su uso por infusión IV en pacientes humanos, se la suele diluir a una concentración de 0,1-1 U/ml.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Vasopresina (inyectable): 20 U presoras/ml en frascos de 0,5 ml, 1 ml y 10 ml; y en ampollas de 1 ml; Pitressin® (Monarch); genéri-

El tanato de vasopresina, en suspensión oleosa estéril, ya no se comercializa.

VECURONIO, BROMURO DE

Norcuron®

BLOQUEANTE NEUROMUSCULAR NO DESPOLARIZANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Bloqueante neuromuscular no despolarizante.
- ▶ Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga. Cuidado: disfunción renal grave, enfermedad hepática o biliar; precaución extrema: miastenia gravis.
- Efectos adversos: ninguno, más que sus acciones farmacológicas.
- ▶ No tiene efectos analgésicos ni anestésicos.

Usos/Indicaciones

El vecuronio está indicado como un adyuvante de la anestesia general para producir relajación muscular durante los procedimientos quirúrgicos o la ventilación mecánica, y para facilitar la intubación endotraqueal. Causa mínimos efectos cardíacos y, por lo general, no provoca la liberación de histamina.

Farmacología/Acciones

El vecuronio es un bloqueante neuromuscular no despolarizante y actúa por unión competitiva a los receptores colinérgicos en la placa motora terminal, de manera que inhibe los efectos de la acetilcolina. La potencia del vecuronio, cuando se lo compara con el pancuronio (en base a peso), ha sido descrita desde equipotente hasta 3 veces más potente.

Farmacocinética

El inicio del bloqueo neuromuscular después de la inyección IV depende de la dosis administrada. En los caninos que reciben 0,1 mg/kg IV, el bloqueo neuromuscular completo ocurre dentro de los 2 minutos y la duración de la acción a esta dosis es, aproximadamente, 25 minutos (junto a anestesia con halotano). La duración de acción del vecuronio es más corta que la del pancuronio (aproximadamente un tercio a la mitad), pero es muy similar a la del atracurio.

El vecuronio es parcialmente metabolizado; la droga madre y sus metabolitos se excretan en la bilis y la orina. En los pacientes con enfermedad hepática o renal significativa, puede observarse un tiempo de recuperación prolongado.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El vecuronio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debe ser usado con cautela en pacientes con grave disfunción renal. Puede ser necesario administrar dosis más bajas en los pacientes con enfermedad hepática o biliar. El vecuronio no tiene efecto analgésico o sedante/anestésico. En los pacientes con miastenia gravis, los bloqueantes neuromusculares deben administrarse con mucha precaución, si es que deben ser usados. Se ha registrado un caso de empleo exitoso en un perro con miastenia gravis.

Efectos adversos

En investigaciones llevadas a cabo en personas y en un estudio limitado hecho en caninos, no se han documentado efectos adversos más allá de las acciones farmacológicas (debilidad de los músculos esqueléticos a parálisis profunda y prolongada).

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se han informado casos de sobredosis con vecuronio (en medicina humana ni en veterinaria). Si ocurre una sobredosis inadvertida, efectuar un tratamiento conservador (ventilación mecánica, aporte de oxígeno y líquidos, etc.). La reversión del bloqueo podría ser llevada a cabo por medio de la administración de un agente anticolinesterasa (edrofonio, fisostigmina o neostigmina) y un anticolinérgico (atropina o glicopirrolato). Una dosis sugerida para la neostigmina es 0,06 mg/kg IV, dada después de la atropina (0,02 mg/kg IV).

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo vecuronio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- OTROS RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES.

 Pueden tener efectos sinérgicos si se usan con el vecuronio.
- SUCCINILCOLINA. Puede acelerar el inicio de acción y favorecer la actividad bloqueante neuromuscular del vecuronio; no administrar éste hasta que el efecto de la succinilcolina haya desaparecido.

Los siguientes agentes pueden favorecerse o prolongar la actividad bloqueante neuromuscular del vecuronio.

- AMINOGLUCÓSIDOS
- ANESTÉSICOS (halotano, isoflurano, sevoflurano)
- **CLINDAMICINA, LINCOMICINA**
- DANTROLENO
- **SALES DE MAGNESIO**
- **III** PIPERACILINA, MEZLOCILINA
- **QUINIDINA**
- TETRACICLINAS
- **VERAPAMILO**

Posologías

CANINOS

- a) 0,1 mg/kg IV en un comienzo (después de meperidina y/o acepromacina, 30 minutos antes de la cirugía); posteriormente pueden darse incrementos de dosis de 0,04 mg/kg IV. La duración de la acción después de la dosis inicial promedia los 25 minutos (Jones y Seymour, 1985).
- b) 10-20 μg/kg IV (Morgan, 2003).
- c) Si se usa infusión IV a velocidad constante con anestesia con propofol-fentanilo: la infusión IV a ritmo constante de mantenimiento con vecuronio es 0,2 mg/kg/hora.
 - Si se usa con una anestesia con fentanilo-isoflurano o fentanilo-sevoflurano: la infusión IV a velocidad constante de mantenimiento con vecuronio es 0,1 mg/kg/hora (Nagahama, Nishimura y col., 2006).

FELINOS:

a) 20-40 µg/kg (0,02-0,04 mg/kg) (Morgan, 2003).

Controles

■ Nivel de relajación neuromuscular.

Información al cliente

■ Esta droga sólo debe ser usada por un profesional familiarizado con su empleo.

Química/Sinónimos

El bromuro de vecuronio, es un bloqueante neuromuscular no despolarizante, estructuralmente similar al pancuronio. Contiene un núcleo esteroide (androstano), pero está desprovisto de actividad esteroide. Se presenta como polvo cristalino o cristales de color blanco-blanquecino o ligeramente rosado. En solución acuosa, tiene un p K_a de 8,97, y el producto inyectable comercial tiene un pH de 4 después de su reconstitución; 9 mg son solubles en 1 ml de agua; 23 mg son solubles en 1 ml de alcohol.

El bromuro de vecuronio puede también ser conocido como: Org-NC-45, Curlem®, Norcuron®, Rivecrum®, Vecural® o Vecuron®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo para inyección disponible en el comercio debe ser almacenado a temperatura ambiente y protegido de la acción de la luz. Después de la reconstitución con agua estéril para inyección, el bromuro de vecuronio es estable durante 24 horas a 2-8 °C, o a temperatura ambiente (menos de 30 °C) si se mantiene en su envase original. Como no contiene conservantes, las porciones no usadas deben ser desechadas después de la reconstitución. La droga es estable durante 48 horas a temperatura ambiente o refrigerada cuando se almacena en jeringas plásticas o de vidrio, pero el fabricante recomienda que sea usada dentro de las 24 horas.

El bromuro de vecuronio es físicamente compatible con dextrosa al 5% en agua, solución salina normal, dextrosa al 5% en solución salina normal y solución lactada de Ringer.

No debe ser mezclado con soluciones alcalinas (por ej., tiobarbitúricos).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Vecuronio, bromuro de (polvo para inyección): 10 mg y 20 mg; en frascos de 10 ml y 20 ml, con o sin diluyente; *Norcuron*® (Organon); (Rx).

VERAPAMILO, CLORHIDRATO DE

Calan®, Isoptin®, Verelan®

BLOQUEANTE DE LOS CANALES DE CALCIO

Consideraciones al recetar

- Bloqueante de los canales de calcio usado para las taquicardias supraventriculares en caninos y felinos.
- ▶ Contraindicaciones: shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva grave (a menos que sea secundaria a una taquicardia supraventricular), hipotensión, síndrome del seno enfermo, bloqueo AV de 2^{do} o 3^{er} grado, intoxicación con digoxina o hipersensibilidad al verapamilo. La administración IV de verapamilo está contraindicada dentro de las pocas horas posteriores a la administración IV de un beta-bloqueante.
- ▶ Cuidado: insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía hipertrófica y deterioro de la función renal o hepática. Usar con mucha precaución en pacientes con fibrilación atrial y síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- ▶ Efectos adversos: hipotensión, bradicardia, taquicardia, exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva, edema periférico, bloqueo AV, edema pulmonar, náusea, constipación, mareo, dolor de cabeza o fatiga.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La experiencia veterinaria con este agente es algo limitada pero, en los caninos y los felinos, puede ser útil para las taquicardias supraventriculares y, posiblemente, para tratar el aleteo o la fibrilación atrial.

Farmacología/Acciones

El verapamilo, un bloqueante de los canales lentos de calcio, se clasifica como un antiarrítmico clase IV. El verapamilo ejerce sus acciones bloqueando el ingreso de los iones de calcio extracelular a través de la membrana de las células del músculo liso vascular y el miocardio. El resultado de este bloqueo es la inhibición de los mecanismos contráctiles del músculo liso vascular y cardíaco. El verapamilo tiene efectos inhibitorios sobre el sistema de conducción cardíaco y estos efectos producen sus propiedades antiarrítmicas. Los efectos electrofisiológicos incluyen un aumento del período refractario efectivo del nódulo AV, reducción de la automaticidad y una sustancial disminución de la conducción en el nódulo AV. En el ECG, la frecuencia cardíaca y los intervalos RR pueden estar aumentados o disminuidos; los intervalos PR y AH están aumentados. El verapamilo tiene efectos negativos sobre la contractilidad miocárdica y disminuye la resistencia vascular periférica.

Farmacocinética

En las personas, alrededor del 90% de una dosis de verapamilo se absorbe con rapidez después de la administración oral, pero debido a su gran efecto de primer paso sólo el 20-30% alcanza la circulación sistémica. En los pacientes con disfunción hepática significativa, la droga sistémicamente biodisponible puede presentar porcentajes mucho más altos. La presencia de alimento en el tracto digestivo disminuirá la velocidad y la extensión de la absorción de las tabletas de liberación sostenida, pero lo hará bastante menos con las tabletas convencionales.

El volumen de distribución del verapamilo es 4,5-7 L/kg en las personas y 4,5 L/kg en los caninos. En las personas, aproximadamente el 90% de la droga presente en el suero se une a las proteínas plasmáticas. El verapamilo atraviesa la placenta y los niveles en leche pueden ser similares a los plasmáticos.

El verapamilo se metaboliza en el hígado a, al menos, 12 metabolitos diferentes, entre los cuales el norverapamilo es el predominante. La mayor parte de estos metabolitos se excreta por orina. Sólo el 3-4% se elimina sin cambios en la orina. En las personas, la vida media de la droga es 2-8 horas después de una sola dosis IV, pero puede aumentar después de 1-2 días de tratamiento oral (presumiblemente debido a la saturación de las enzimas hepáticas). En los caninos, se han documentado valores para la vida media sérica de 0,8 horas y 2,5 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El verapamilo está contraindicado en pacientes con shock cardiogénico o con insuficiencia cardíaca congestiva grave (a menos que sea secundaria a taquicardia supraventricular apta para el tratamiento con verapamilo), hipotensión (<90 mm Hg de presión sistólica), síndrome de seno enfermo, bloqueo AV de 2do y 3er grado, intoxicación con digoxina o hipersensibilidad al verapamilo.

La administración IV de verapamilo está contraindicada dentro de las pocas horas de haber recibido, también por vía IV, un beta-bloqueante (por ej., propranolol), ya que ambos pueden deprimir la contractilidad miocárdica y la conducción del nódulo AV. El uso de esta combinación en pacientes con taquicardia ventricular de complejo ancho (QRS >0,11 segundos) puede causar un rápido deterioro hemodinámico y fibrilación ventricular.

El verapamilo debe ser usado con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía hipertrófica y deterioro de la función hepática o renal. La toxicidad puede ser potenciada en los pacientes con disfunción hepática. Debería ser administrado con mucha precaución en pacientes con fibrilación atrial y síndrome de Wolff-Parkinson-White, ya que pueden presentarse arritmias fatales.

Debido a que el verapamilo puede aumentar la glucemia en los caninos, debería ser utilizado con cautela en los animales diabéticos.

El verapamilo es un posible sustrato neurotóxico de la glucoproteína P; usarlo con cuidado en las razas de perros pastores (por ej., Collie) que pueden tener la mutación genética que causa una proteína no funcional.

Efectos adversos

Las siguientes reacciones adversas son posibles: hipotensión, bradicardia, taquicardia, exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva, edema periférico, bloqueo AV, edema pulmonar, náuseas, constipación, mareo, dolor de cabeza o fatiga.

Seguridad en reproducción o lactancia

El verapamilo oral en ratas a dosis 1,5-6 veces superiores a la recomendada en personas fue embriotóxico y retardó el desarrollo y el crecimiento del feto, probablemente debido a la reducción de la ganancia de peso en las madres. El verapamilo atraviesa la placenta y puede ser detectado en la sangre de la vena umbilical en el momento del parto. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

El verapamilo se excreta en la leche. Considerar la suspensión de la lactancia si la madre requiere un tratamiento con verapamilo.

Sobretoxicidad/Toxicidad aguda

Los signos clínicos de la sobredosificación pueden incluir bradicardia, hipotensión, hiperglucemia, ritmos de la unión, y bloqueo AV de 2^{do} y 3^{er} grado.

Si la sobredosis es secundaria a una ingestión oral reciente, se pueden considerar el vaciamiento intestinal y la administración de carbón activado. El tratamiento es, la mayoría de las veces, de sostén; controlar atentamente las funciones cardíaca y respiratoria. Se ha sugerido la administración IV de sales de calcio (1 ml de una solución al 10% para caninos de 10 kg) para tratar los signos clínicos de inotropismo negativo, pero pueden no ser efectivas para los signos clínicos del bloqueo cardíaco. Se pueden emplear líquidos y agentes vasopresores (por ej., dopamina, norepinefrina, etc.) para el tratamiento de la hipotensión. El bloqueo AV y/o la bradicardia pueden ser manejados con isoproterenol, norepinefrina, atropina o mediante un marcapasos cardíaco. Los pacientes que desarrollan una rápida frecuencia ventricular después de la administración de verapamilo debido a la conducción anterógrada en el aleteo/fibrilación atrial con síndrome de Wolff-Parkinson-White han sido tratados con cardioversión D.C., lidocaína o procainamida.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo verapamilo, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- INHIBIDORES DE LA ECA. Pueden causar efectos hipotensores aditivos.
- BLOQUEANTES ALFA-ADRENÉRGICOS (por ej., prazosina). Pueden causar efectos hipotensivos aditivos.
- BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS (por ej., propranolol). Pueden causar efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos aditivos.
- DOXORRUBICINA. El verapamilo puede aumentar la concentración.
- QUIMIOTERAPIA CON PROTOCOLO COPP (ciclofosfamida + vincristina + procarbacina + prednisona). Puede disminuir la absorción oral del verapamilo.
- CICLOSPORINA. El verapamilo puede aumentar los niveles.
- DANTROLENO. Se ha documentado el desarrollo de colapso cardiovascular en animales cuando se administró junto con verapamilo.
- DIGOXINA. El verapamilo puede aumentar los niveles en sangre de la digoxina; se recomienda controlar tales niveles.
- DISOPIRAMIDA. Puede causar efectos aditivos; deterioro de la función del ventrículo izquierdo; no se recomienda el uso conjunto dentro de las 24-48 horas.
- DIURÉTICOS. Pueden causar hipotensión aditiva.
- ERITROMICINA, CLARITROMICINA, Pueden aumentar los niveles del verapamilo.
- FLECAINIDA. Posibles efectos aditivos; el uso conjunto con verapamilo debe ser evitado en las personas.
- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES. Los efectos bloqueantes neuromusculares de los relajantes musculares no despolarizantes pueden ser aumentados por el verapamilo.

- FENOBARBITAL. Puede reducir los niveles de verapamilo.
- QUINIDINA. Actividad bloqueante alfa-adrenérgica aditiva; aumento de los efectos hipotensores; el verapamilo puede bloquear los efectos de la quinidina sobre la conducción AV y aumentar sus niveles.
- RIFAMPINA. Puede reducir los niveles de verapamilo.
- TEOFILINA. El verapamilo puede aumentar los niveles séricos de teofilina y conducir a intoxicación.
- VINCRISTINA. Los bloqueantes de los canales de calcio pueden aumentar la vincristina intracelular por medio de la inhibición del egreso de la droga desde las células.

Consideraciones de laboratorio

■ El verapamilo puede elevar la glucemia en los caninos y hacer confusa la interpretación de las determinaciones de la glucosa en sangre.

Posologias

E CANINOS:

- a) Dosis inicial de 0,05 mg/kg IV lenta; puede repetirse cada 5 minutos, hasta una dosis total de 0,15-0,2 mg/kg. La dosis oral es 0,5-2 mg/kg oral cada 8 horas (Ware, 2000).
- b) Para el tratamiento de la hipotensión: 1-5 mg/kg oral cada 8 horas (Brovida, 2002).
- c) 0,05-0,15 mg/kg IV lenta hasta efecto (Fox, 2003a).
- d) 1-5 mg/kg oral 3 veces por día; 0,05-0,25 mg/kg IV lenta (Kramer, 2003c).
- e) Para el término agudo de la taquicardia supraventricular: dosis inicial de 0,05 mg/kg administrada en 1-2 minutos, al mismo tiempo que se controla el trazado electrocardiográfico; si no es efectiva, puede repetirse en 5-10 minutos. Si la arritmia aún no fue controlada, puede darse una última dosis de 0,05 mg/kg (dosis total= 0,15 mg/kg). El efecto puede persistir durante 30 minutos, o menos. Para un control más prolongado, se puede administrar por infusión IV a velocidad constante a razón de 2-10 μg/kg/minuto (Kittleson, 2006c).

FELINOS:

- a) Dosis inicial de 0,025 mg/kg IV lenta; se puede repetir cada 5 minutos, hasta una dosis total de 0,15-0,2 mg/kg. Dosis oral: 0,5-1 mg/kg/oral cada 8 horas (Ware, 2000).
- EQUINOS (Nota: droga clase 4 ARCI UCGFS)
 - a) Para controlar la frecuencia cardíaca en la fibrilación atrial: 0,025-0,05 mg/kg IV cada 30 minutos; dar una dosis total inferior a 0,2 mg/kg (Reimer, 2002).

Controles

- ECG.
- Signos clínicos de toxicidad (véase Efectos adversos).
- Presión sanguínea durante la terapia IV aguda.
- Concentración sérica, si se requiere para determinar eficacia o toxicidad (100-300 ng/ml es el rango considerado terapéutico).

Información al cliente

- Para ser efectiva, el animal debe recibir todas las dosis prescritas de la droga.
- Si el animal evidencia letargia o intolerancia al ejercicio, comienza con sibilancias, tiene movimientos ventilatorios superficiales o tos, o desarrolla un cambio de conducta o actitud, el propietario debe contactarse con el veterinario.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de verapamilo, un bloqueante de los canales de calcio, se presenta como un polvo cristalino, casi blanco y con sabor amargo. Es soluble en agua y el producto inyectable tiene un pH de 4-6,5.

Las tabletas de clorhidrato de verapamilo deben almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C); el producto inyectable debe guardarse a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegido de la acción de la luz y el congelamiento.

El clorhidrato de verapamilo inyectable es físicamente compatible cuando se mezcla con todas las soluciones para uso IV comúnmente utilizadas. Sin embargo, se puede formar un precipitado cristalino si el verapamilo se agrega a una guía de infusión en la que está circulando cloruro de sodio al 0,45% con bicarbonato de sodio. El verapamilo también es físicamente compatible con las siguientes drogas: sulfato de amikacina, aminofilina, ampicilina sódica, ácido ascórbico, sulfato de atropina, tosilato de bretilio, cloruro/gluconato de calcio, carbenicilina disódica, naftato de cefamandola, cefazolina sódica, cefotaxima sódica, cefoxitina sódica, cefapirina sódica, succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, fosfato sódico de dexametasona, diazepam, digoxina, clorhidrato de dobutamina (ligera coloración debido a la oxidación de la dobutamina), clorhidrato de dopamina, clorhidrato de epinefrina, furosemida, sulfato de gentamicina, heparina sódica, fosfato sódico de hidrocortisona, clorhidrato de hidromorfona, insulina, isoproterenol, clorhidrato de lidocaína, sulfato de magnesio, manitol, clorhidrato de meperidina, bitartrato de metaraminol, meticilina sódica, succinato sódico de metilprednisolona, clorhidrato de metoclopramida, sulfato de morfina, infusión multivitamínica, nitroglicerina, bitartrato de norepinefrina, oxitocina, bromuro de pancuronio, penicilina G potásica/sódica, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, mesilato de fentolamina, fenitoína sódica, cloruro/fosfato de potasio, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de propranolol, sulfato de protamina, gluconato de quinidina, bicarbonato de sodio, nitroprusato sódico, ticarcilina disódica, sulfato de tobramicina, vasopresina y complejo vitamínico B con vitamina C.

Las siguientes drogas son físicamente incompatibles con el verapamilo: albúmina inyectable, anfotericina B, clorhidrato de hidralacina, nafcilina sódica y trimetoprim/sulfametoxazol. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar referencias especializadas para obtener información más específica.

El verapamilo también puede ser conocido como: CP-16533-1, D-365, clorhidrato de iproveratril, verapamili hydrochloridum; hay muchos nombres comerciales.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Verapamilo, clorhidrato de (tabletas): 40 mg, 80 mg y 120 mg; Calan® (Searle); genérico; (Rx).

Verapamilo, clorhidrato de (tabletas y cápsulas con liberación sostenida/extendida): 100 mg, 120 mg, 180 mg, 200 mg, 240 mg, 300 mg y 360 mg; *Calan® SR & Covera-HS®* (Searle); *Isoptin® SR* (Abbott); *Verelan® y Verelan® PM* (Schwarz Pharma); genérico; (Rx).

Verapamilo, clorhidrato de (inyectable): 2,5 mg/ml en frascos, ampollas y jeringas de 2 ml y 4 ml; jeringas *Carpuject* monodosis prellenadas con 2 ml; genérico; (Rx).

VINBLASTINA, SULFATO DE

Velban®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- Antineoplásico alcaloide de la vinca usado para varios tumores en perros (y algunas veces en felinos).
- Contraindicaciones: leucopenia o granulocitopenia preexistente (a menos que sea resultado de la enfermedad que está siendo tratada) o infección bacteriana activa; reducir la dosis si hay enfermedad hepática.
- ▶ Efectos adversos: gastroenterocolitis (náuseas/ vómitos), mielosupresión (más que con la vincristina); también puede causar constipación, alopecia, estomatitis, íleo, secreción inapropiada de HAD, dolor mandibular y muscular, y pérdida de los reflejos tendinosos profundos.
- ▶ Los GATOS pueden desarrollar neurotoxicidad que causa constipación o íleo paralítico y puede agravar la anorexia; también pueden evidenciar edema axonal y desmielinización paranodal reversibles.
- ▶ Puede ser teratogénico.
- ▶ Evitar la extravasación; utilizar guantes y vestimenta protectora cuando se prepara o administra la droga.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La vinblastina puede ser empleada para tratar linfomas, carcinomas, mastocitomas y tumores esplénicos en los pequeños animales. Es más efectiva que la vincristina en el tratamiento de los mastocitomas.

Farmacología/Acciones

La vinblastina al parecer se une a las proteínas microtubulares (tubulina) en el huso mitótico impidiendo, de esta forma, la división celular durante la metafase. También interfiere con el metabolismo de los aminoácidos, pues inhibe la utilización del ácido glutámico e impide la síntesis de purina, el ciclo del ácido cítrico y la formación de urea.

Farmacocinética

La vinblastina se administra por vía IV. Después de ser inyectada, se distribuye rápidamente hacia los tejidos. En las personas, aproximadamente el 75% de la droga se une a las proteínas tisulares y la droga no ingresa en cantidades apreciables en el SNC.

La vinblastina es extensamente metabolizada por el hígado y se excreta sobre todo por bilis/heces; menores cantidades son eliminadas por orina.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La vinblastina está contraindicada en los pacientes con leucopenia

o agranulocitopenia preexistente (a menos que sea resultado de la enfermedad que se está tratando), o infección bacteriana activa.

La dosis de vinblastina debería ser reducida en los pacientes con enfermedad hepática. Se debería considerar una reducción del 50% de la dosis si los niveles de bilirrubina sérica son mayores a 2 mg/dl.

Debido a que la vinblastina puede ser un sustrato neurotóxico de la glucoproteína P, debería ser usada con cuidado en las razas de perros pastores (por ej., Collie) que pueden tener la mutación del gen que causa una proteína no funcional.

Dado que la vinblastina puede ser irritante para la piel, usar guantes y ropa protectora mientras se prepara o administra el medicamento. Si se expone la piel y/o las membranas mucosas, efectuar un copioso lavado con agua y jabón.

Efectos adversos

La vinblastina puede causar gastroenteritis (náuseas/vómitos), la cual suele durar menos de 24 horas. Puede ser mielosupresora a la dosis usual (con su nadir el día 4-9 postratamiento; la recuperación demanda 7-14 días). La vinblastina se considera más mielosupresora que la vincristina.

La vinblastina puede no poseer el grado de neurotoxicidad periférica que tiene la vincristina, pero a altas dosis se pueden observar estos efectos. Además, la vinblastina puede causar constipación, alopecia, estomatitis, íleo, secreción inapropiada de HAD, dolor mandibular y muscular, y pérdida de los reflejos tendinosos profundos.

Los felinos pueden desarrollar neurotoxicidad, la que puede estar asociada con constipación o íleo paralítico, agravando así la anorexia. También pueden manifestar edema axonal y desmielinización paranodal reversibles.

La extravasación de la vinblastina puede causar una significativa irritación tisular y celulitis. Debido a su acción vesicante, se recomienda inyectar la droga con una aguja diferente que la que se usó para retirar el producto del frasco. Si se observan signos de extravasación, suspender la infusión de inmediato y aplicar calor moderado sobre el área, para ayudar a dispersar la droga. También se ha sugerido la inyección de hialuronidasa para contribuir a su difusión.

Seguridad en reproducción y lactancia

Es poco lo que se sabe acerca de los efectos de la vinblastina sobre el desarrollo de los fetos, pero se cree que la droga posee ciertas propiedades teratogénicas y embriotóxicas. También podría provocar aspermia en los machos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

No se sabe si la vinblastina es excretada en la leche. Debido a que puede causar serios efectos adversos en las crías lactantes, considerar el empleo de un sustituto lácteo si la madre debe ser tratada con vinblastina.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, se ha documentado una dosis letal para la vinblastina de 0,2 mg/kg. Los efectos de una sobredosis de vinblastina son una exacerbación de los efectos adversos ya mencionados. Además, también pueden observarse efectos neurotóxicos similares a los de la vincristina.

En las personas, se lleva a cabo un control cardiovascular y hematológico después de una sobredosis. El tratamiento puede incluir la administración de anticonvulsivantes y la prevención del íleo. Además, se debe hacer un intento para evitar los efectos asociados al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiu-

rética (HAD) mediante la restricción de líquidos y la administración de diuréticos del asa, para mantener la osmolalidad sérica.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo vinblastina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ DROGAS OTOTÓXICAS (por ej., cisplatino, carboplastino). Pueden causar un riesgo aditivo de ototoxicidad.

Se aconseja tener cuidado si se usa alguna otra droga que pueda inhibir a la glucoproteína P, en particular en aquellos perros con riesgo de mutación del alelo MDR1 (Collie, Pastor australiano, Pastor de Shetland, Whippet de pelo largo, etc.), a menos que hayan sido evaluados como normales. Las drogas y clases de drogas involucradas incluyen:

- M AMIODARONA
- ANTIFÚNGICOS AZOLES (por ej., ketoconazol)
- CARVEDILOL
- CICLOSPORINA
- DILTIAZEM
- ERITROMICINA, CLARITROMICINA
- **QUINIDINA**
- ESPIRONOLACTONA
- M TAMOXIFENO
- **VERAPAMILO**

Consideraciones de laboratorio

 La vinblastina puede provocar un aumento significativo de la concentración de ácido úrico, tanto en sangre como en orina.

Posologías

Para más información acerca del uso de vinblastina como parte de protocolos quimioterápicos, véanse los protocolos incluidos en el Apéndice, o los protocolos/dosificaciones que se encuentran en numerosas referencias, entre ellas: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Para las enfermedades neoplásicas susceptibles:

- a) 2 mg/m² IV cada 7-14 días (O'Keefy y Harris, 1990; Thompson, 1989a).
- b) Para mastocitomas después de la extracción quirúrgica: vinblastina a 2 mg/m² IV, a intervalo semanal, por 4 aplicaciones; luego cada 2 semanas, durante 8 semanas. Se administra prednisolona en forma concurrente a 2 mg/kg/día, disminuyendo gradualmente la dosis a 0,5 mg/kg/día (Davies, Wyatt y col., 2002).
- c) Para linfomas y mastocitomas: 2 mg/m² por semana. Para linfosarcomas y varios carcinomas: 2,5 mg/m² IV por semana (MacEwen y Rosenthal, 1989; Rosenthal, 1985).

FELINOS:

Para las enfermedades neoplásicas susceptibles:

- a) Para linfosarcomas y mastocitomas: 2 mg/m² IV cada 7-14 días (Couto, 1989b).
- b) 2 mg/m² IV lenta cada 7-14 días (Golden y Langston, 1988).

Controles

- Eficacia.
- Toxicidad (hemograma completo con recuento plaquetario y pruebas de función hepática: evaluados previo al tratamiento y, luego, según sea necesario; ácido úrico sérico).

Información al cliente

- Los clientes deben saber que esta droga puede causar grave toxicidad e, incluso la muerte.
- Contactar con el veterinario si el paciente exhibe cualquier síntoma de profunda depresión, sangrado anormal (incluyendo diarrea hemorrágica) y/o formación de hematomas.

Química/Sinónimos

Comúnmente nombrado como un alcaloide de la vinca, el sulfato de vinblastina se aísla de la planta *Cantharanthus roseus (Vinca rosea Linn)* y se presenta como un polvo cristalino o amorfo, higroscópico, de color blanco a ligeramente amarillento que es libremente soluble en agua. El producto inyectable comercializado tiene un pH de 3-5,5.

La vinblastina también puede ser conocida como: 29060-LE, NSC-49842, sulfato de vinblastina, vinblastini sulfas, sulfato de vincaleucoblastina, VBL, Alkaban®, Blastovin®, Cellblastin®, Cytoblastin®, Ifabla®, Lemblastine®, Periblastine®, Serovin®, Solblastin®, Velban®, Velbe®, Velsar® o Xintoprost®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El polvo estéril para inyección, la solución para inyección y el polvo reconstituido para inyección deben ser protegidos de la acción de la luz. El polvo para inyección y el producto inyectable deben ser almacenados en la heladera (2-8 °C). El polvo intacto para inyección es estable a temperatura ambiente durante, al menos, 1 mes. Después de ser reconstituido con solución salina bacteriostática, el polvo para inyección será estable durante 30 días, si se mantiene en la heladera.

El sulfato de vinblastina es físicamente **compatible** con las siguientes soluciones IV y drogas: dextrosa al 5% en agua y sulfato de bleomicina. En las jeringas y en conectores en Y con: sulfato de bleomicina, cisplatino, ciclofosfamida, droperidol, fluoruracilo, leucovorina cálcica, metotrexato sódico, clorhidrato de metoclopramida, mitomicina y sulfato de vincristina.

Se presenta información conflictiva sobre la compatibilidad del sulfato de vinblastina, o ésta depende del diluyente o la concentración, en relación con las siguientes drogas o soluciones: clorhidrato de doxorrubicina y heparina sódica (en la jeringa).

El sulfato de vinblastina es físicamente incompatible con la furosemida. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado; consultar con referencias especializadas o con farmacéuticos, para la obtención de información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Vinblastina, sulfato de (inyectable): 1 mg/ml en frascos de 10 ml y 25 ml; genérico; (Rx).

Vinblastina (polvo para inyección): 10 mg en frascos; Velban® (Lilly); genérico; (Rx).

VINCRISTINA, **SULFATO DE**

Oncovin®

ANTINEOPLÁSICO

Consideraciones al recetar

- ▶ Antineoplásico alcaloide derivado de la vinca, usado para varios tumores en perros y gatos (principalmente neoplasias linfoides y hematopoyéticas); también se emplea para tratar la trombocitopenia inmunomediada.
- ▶ Cuidado: enfermedad hepática, leucopenia, infección o enfermedad neuromuscular preexistente; reducir la dosis en casos de hepatopatía.
- ▶ Efectos adversos: es mucho menos mielosupresora que la vinblastina, pero puede causar más efectos neurotóxicos periféricos; los signos clínicos neuropáticos pueden incluir déficits propioceptivos, hiporreflexia espinal o íleo paralítico con la resultante constipación. Los GATOS pueden desarrollar neurotoxicidad, que conduce a constipación o íleo paralítico y agrava la anorexia; también pueden manifestar edema axonal y desmielinización paranodal reversibles.
- ▶ Tiene potencial teratogénico.
- ▶ Evitar la extravasación; usar guantes y ropa protectora mientras se prepara o administra la droga.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La vincristina es un antineoplásico, principalmente usado en protocolos combinados para el tratamiento de neoplasias linfoides y hematopoyéticas en caninos y felinos. En los perros, puede emplearse como único agente para el tratamiento de tumores venéreos transmisibles.

Debido a que la vincristina puede inducir trombocitosis (a bajas dosis) y tiene cierta actividad inmunosupresora, también puede ser empleada en el tratamiento de la trombocitopenia inmunomediada.

Farmacología/Acciones

La vincristina al parecer se une a las proteínas microtubulares (tubulina) del huso mitótico, de manera que impide la división celular durante la metafase. También interfiere con el metabolismo de los aminoácidos al inhibir la utilización del ácido glutámico e impedir la síntesis de purina, el ciclo del ácido cítrico y la formación de urea. La resistencia tumoral a un alcaloide de la vinca no implica la resistencia a otro.

La vincristina puede inducir trombocitosis (mecanismo desconocido) y tiene cierta actividad inmunosupresora.

Farmacocinética

La vincristina se administra por vía IV ya que la absorción a través del tracto gastrointestinal es impredecible. Después de ser inyectada se distribuye rápidamente hacia los tejidos. En las personas, aproximadamente el 75% de la droga se une a las proteínas tisulares y la droga no ingresa en cantidades apreciables en el SNC.

La vincristina es metabolizada en extenso, presumiblemente por el hígado, y se excreta sobre todo por bilis/heces; una menor cantidad de la droga se elimina por orina. La vida media de eliminación en los caninos es bifásica, con una vida media alfa de 13 minutos y una vida media beta de 75 minutos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La vincristina debe ser usada con cuidado en pacientes con enfermedad hepática, leucopenia, infección o enfermedad neuromuscular preexistente.

La dosis de vincristina debería ser reducida en aquellos pacientes con enfermedad hepática. Se debe considerar una reducción del 50% de la dosis cuando los niveles de bilirrubina sérica son superiores a 2 mg/ml.

Debido a que la vincristina puede ser un sustrato neurotóxico para la glucoproteína P, debe ser usada con precaución en las razas de perros pastores (por ej., Collie) que puedan tener la mutación genética que produce una proteína no funcional.

Como la vincristina puede ser irritante para la piel, se deben usar guantes y ropa protectora cuando se prepara o administra el medicamento. Si se expone la piel y/o las mebranas mucosas, lavar copiosamente las manos con agua y jabón.

Efectos adversos

Aunque está estructuralmente relacionada con la vinblastina y tiene un mecanismo de acción similar, la vincristina tiene un perfil de efectos adversos diferentes. Es mucho menos mielosupresora (leve leucopenia) a la dosis usual que la vinblastina, pero puede causar más efectos neurotóxicos periféricos. Los signos clínicos neuropáticos pueden incluir déficits propioceptivos, hiporreflexia espinal o íleo paralítico con la resultante constipación. En las personas, es frecuente que la vincristina cause un leve deterioro del sensorio y parestesias periféricas. Estos efectos también pueden ocurrir en los animales, pero no suelen ser observados debido a la dificultad para detectarlos. Sin embargo, los felinos pueden desarrollar neurotoxicidad asociada con constipación e íleo paralítico, lo que agrava el cuadro de anorexia. También pueden manifestar edema axonal y desmielinización paranodal reversibles.

Además, en los pequeños animales, la vincristina puede provocar un deterioro de la agregación plaquetaria, aumento de las enzimas hepáticas, inadecuada secreción de HAD, dolor mandibular, alopecia, estomatitis o convulsiones.

Las lesiones por extravasación asociadas con la inyección perivascular de vincristina pueden variar desde irritación hasta necrosis y esfacelamiento tisular. Debido a la acción vesicante de esta droga, se recomienda usar una aguja para retirarla desde el frasco y otra diferente para inyectarla. Las recomendaciones terapéuticas para la extravasación incluyen la inmediata suspensión de la infusión y la aplicación de calor moderado sobre el área, para ayudar a dispersar la droga. También se ha sugerido inyectar hialuronidasa para contribuir a su difusión. Otros han aconsejado la aplicación de hielo en el área, para limitar la difusión de la droga y minimizar la zona afectada. También se ha recomendado la aplicación tópica de dimetilsulfóxido como parte del tratamiento.

Seguridad en reproducción y lactancia

Es poco lo que se sabe acerca de los efectos de la vincristina sobre el desarrollo fetal, pero se cree que la droga pose ciertas propiedades teratogénicas y embriotóxicas. También puede causar aspermia en los machos. En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la vincristina es clasificada dentro del grupo C. (Estas drogas pueden tener riesgo. Estudios en personas y animales de laboratorio han descubierto riesgos, y estas drogas deben ser usadas con cautela y como último recurso cuando los beneficios del tratamiento superan con claridad a los riesgos.)

Se desconoce si la droga es excretada en la leche. Debido a la seriedad de los posibles efectos adversos en las crías lactantes, se debe considerar el empleo de un sustituto lácteo si las madres deben ser tratadas con esta droga.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, se ha informado que la dosis máxima tolerada de vincristina es 0,06 mg/kg cada 7 días, durante 6 semanas. Los animales que recibieron esta dosis mostraron signos de anemia leve, leucopenia, aumento de las enzimas hepáticas y contracción (o encogimiento) neuronal en los sistemas nerviosos central y periférico.

En los gatos, la dosis letal de vincristina es 0,1 mg/kg. Aquellos que recibieron una dosis tóxica mostraron signos clínicos de pérdida de peso, convulsiones, leucopenia y debilidad general.

En las personas, después de una sobredosis, hay que mantener el control sobre los sistemas cardiovascular y hematológico. El tratamiento puede incluir la administración de anticonvulsivantes y la prevención del íleo. Además, hay que intentar evitar los efectos asociados con el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (HAD) mediante la restricción de líquidos y la administración de diuréticos del asa, a los efectos de mantener la osmolalidad sérica. Ha habido algunos informes acerca del uso de leucovorina cálcica para el tratamiento de la sobredosis de vincristina en las personas, pero la eficacia de este tratamiento no ha sido aún confirmada.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo vincristina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ASPARAGINASA. Puede ocurrir neurotoxicidad aditiva; al parecer esto es menos frecuente cuando la asparaginasa es administrada después de la vincristina.
- MITOMICINA. En las personas que han recibido mitomicina C antes o al mismo tiempo que alcaloides de la vinca se ha evidenciado el desarrollo de graves broncoespasmos.

Se aconseja tener cuidado si se usan otras drogas que puedan inhibir a la glucoproteína P, en particular en aquellos perros con riesgo de mutación del alelo MDR1 (Collie, Pastor australiano, Pastor de Shetland, Whippet pelo largo, etc.). Las drogas o clases drogas involucradas en este efecto incluyen:

M AMIODARONA

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (por ej., ketoconazol)
- CARVEDILOL
- CICLOSPORINA
- **DILTIAZEM**
- ERITROMICINA, CLARITROMICINA
- **QUINIDINA**
- **ESPIRONOLACTONA**
- **TAMOXIFENO**
- W VERAPAMILO

Consideraciones de laboratorio

La vincristina puede aumentar significativamente las concentraciones sanguínea y urinaria de ácido úrico.

Posologías

Para más información sobre el uso de la vincristina como parte de protocolos quimioterápicos tales como COP, VELCAP, etc., véanse los protocolos incluidos en el Apéndice u otras dosificaciones/protocolos que se encuentran en numerosas referencias, entre ellas: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th edition (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd edition (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th edition (Ettinger y Feldman, 2005), y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd edition (Tilley y Smith, 2004).

CANINOS:

Para enfermedades neoplásicas (por lo general, usada en protocolos combinados; diríjase al Apéndice para ver los protocolos):

- a) 0,5-0,75 mg/m² IV cada 7-14 días (O'Keefe y Harris, 1990).
- b) 0,5 mg/m² cada 7-14 días (Coppoc, 1988).
- c) 0,5 mg/m2 IV semanal (MacEwen y Rosenthal, 1989).
- d) Para el tumor venéreo transmisible: 0,025 mg/kg (dosis máxima: 1 mg) IV, 1 vez por semana. Por lo general, se requieren 3-6 semanas de tratamiento. En la mayoría de los casos, la involución de la neoplasia se observa en unas 2 semanas desde el inicio del tratamiento (Herron, 1988).
- e) Para el tumor venéreo transmisible: 0,5 mg/m² (dosis máxima: 1 mg) IV cada 7 días, hasta que no haya evidencia de enfermedad. Por lo general se requieren 4-6 semanas de tratamiento (Rosenthal, 1985).

Para la trombocitopenia inmunomediada:

- a) Usar sólo cuando otros tratamientos han sido inefectivos y la aspiración de médula ósea demuestra una megacariocitopoyesis adecuada: 0,02 mg/kg IV 1 vez por semana (Feldman, 1989).
- b) Si es refractaria a la prednisona (3-5 días), dar vincristina a la dosis de 0,5-0,7 mg/m² en bolo IV o como infusión en 4-6 horas (Trepanier, 1999).
- c) 0,02 mg/kg IV 1 vez; en la mayoría de los casos, se da una sola dosis (Cohn, 2004).

FELINOS:

Para enfermedades neoplásicas (usada, la mayoría de las veces, en protocolos combinados; diríjase al Apéndice para ver los protocolos):

- a) 0,5-0,75 mg/m² IV 1 vez por semana (Couto, 1989b).
- b) Para el linfoma felino: se requiere un recuento de neutrófilos superior a 4500 células/UL. Los felinos deben estar bien hidratados antes de iniciar el tratamiento, y la fluidoterapia debe continuar durante 24-36 horas. El día 1 dar vincristina (0,5 mg/m² IV) y ciclofosfamida (250 mg/m² IV u oral). Estas drogas pueden ser administradas por vía IV lenta. Si no hay reacciones adversas y el recuento de neutrófilos está por encima de 4500 células/UL, el tratamiento puede ser repetido el día 21. El día 42, premedicar con difenhidramina (2,2 mg/kg SC) y dar doxorrubicina (1 mg/kg IV en 20 minutos) a través del chupete de la guía para administración IV. Este esquema se repite hasta un total de 6 ciclos. Si el felino está en remisión completa al final de los 6 ciclos, considerar detener la terapia. El tratamiento se demora si se

presenta neutropenia o trombocitopenia. Si ocurre una cistitis hemorrágica, suspender la ciclofosfamida. Controlar la función renal durante todo el tratamiento (Legendre, 2003).

Controles

- Eficacia (reducción de la carga tumoral; recuento plaquetario).
- Toxicidad (signos clínicos de neuropatía periférica; hemograma completo con recuento plaquetario; pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y cuando sea necesario; ácido úrico sérico).

Información al cliente

- Los clientes deben saber que esta droga puede causar toxicidad grave e, incluso, la muerte.
- Los clientes deben contactar con el veterinario si el paciente exhibe algún signo de depresión profunda, sangrado anormal (incluyendo diarrea hemorrágica) y/o la formación de hematomas, grave constipación o graves signos de neuropatía periférica.

Química/Sinónimos

Comúnmente nombrado como alcaloide de la vinca, el sulfato de vincristina se aísla a partir de la planta *Cantharanthus roseus* (*Vinca rosea Linn*) y se presenta como un polvo cristalino o amorfo, higroscópico, de color blanco a ligeramente amarillo; es libremente soluble en agua y poco soluble en alcohol. El producto inyectable disponible en el comercio tiene un pH de 3-5,5. El sulfato de vincristina tiene un pK_a de 5-7,4.

El sulfato de vincristina también puede ser conocido como: sulfato de leurocristina, VCR, LCR, compuesto 37231, NSC-67574, sulfato de 22-oxovincaleucoblastina, vincristini sulfas y *Oncovin*®; hay muchas otras marcas comerciales.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El sulfato de vincristina inyectable debe ser protegido de la luz y almacenado en la heladera (2-8 °C)

El sulfato de vincristina es físicamente compatible con las siguientes soluciones IV y drogas: dextrosa al 5% en agua, sulfato de bleomicina, citarabina, fluorouracilo y metotrexato sódico. En las jeringas o en los conectores en Y, es compatible con: sulfato de bleomicina, cisplatino, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorrubicina, droperidol, fluorouracilo, heparina sódica, leucovorina cálcica, metotrexato sódico, clorhidrato de metoclopramida, mitomicina y sulfato de vinblastina.

El sulfato de vincristina es físicamente incompatible con: furosemida. La compatibilidad depende de factores tales como pH, concentración, temperatura y diluyente usado; consultar con las referencias especializadas o con un farmacéutico para obtener información más específica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Vincristina, sulfato de (inyectable): 1 mg/ml en frascos y frascos "flip-top" de 1 ml, 2 ml y 5 ml. *Vincasar® PFS* (Genesia Sicor); genérico; (Rx).

VIRUS INMUNOMODULADOR PARAPOX OVIS

Zylexis®

INMUNOESTIMULANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Inmunoestimulante biológico, aprobado para su uso en caballos saludables de 4 meses de edad o más como un auxiliar para la reducción de la enfermedad respiratoria superior causada por herpesvirus equino tipos I y 4.
- Hay poca información publicada acerca de su seguridad y eficacia.

Usos/Indicaciones

El virus *Parapox ovis* se comercializa en los Estados Unidos como inmunomodulador para "usar en equinos saludables de 4 meses de edad o más como auxiliar para la reducción de la enfermedad respiratoria superior causada por herpesvirus equino tipos 1 y 4".

En algunos países de Europa, se comercializa un producto con *Parapoxvirus* (*Baypamun*®) para su uso en pequeños animales.

Farmacología/Acciones

Parapox ovis es el virus responsable de la dermatitis pustular contagiosa del ovino. El virus está inactivado en el producto comercial. Los productos con Parapoxvirus también se denominan "inductores de parainmunidad" y se cree que impiden la infección viral por interferencia. Al infectar la célula huésped con un virus defectuoso (no replicante) puede ocurrir la interferencia con el virus patógeno. Los mecanismos de acción postulados incluyen: inducción de interferones, citocinas y factores estimulantes de colonia, y activación de las células "natural killer" o NK.

Farmacocinética

Se ha registrado que los efectos sobre el sistema inmune ocurren 4-6 horas después de aplicado el producto y persisten durante 1-2 semanas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

No usar en pacientes con hipersensibilidad previa al agente. El fabricante advierte que en el caso de una reacción anafiláctica, se debe administrar epinefrina o un equivalente.

Seguridad en reproducción o lactancia

No se encontró información al respecto.

Efectos adversos

No se exponen efectos adversos en el prospecto del producto, pero es posible el desarrollo de una reacción anafiláctica.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

No se encontró información al respecto.

Interacciones medicamentosas

Ninguna observada.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna identificada.

Posologías

EQUINOS:

a) Para ayudar a reducir la enfermedad respiratoria superior causada por herpesvirus equino tipos 1 v 4: después de reconstituir el producto con el diluyente estéril provisto, administrar 2 ml IM. Repetir la dosis los días 2 y 9 después de la dosis inicial. Se recomienda volver a tratar durante episodios posteriores de la enfermedad o previo a situaciones inductoras de estrés (Información en el prospecto del producto; Zylexis® - Pfizer)

Controles

■ Eficacia clínica (mejoramiento de la infección respiratoria).

Ouímica/Sinónimos

Zylexis® es expendido en comercios como un componente viral inactivado (muerto) desecado y congelado, con un frasco separado con 2 ml de diluvente estéril.

El virus inmunomodulador Parapox ovis también puede ser conocido como PPOV, PIND-ORF o Baypamune® y Zylexis®

Almacenamiento/Estabilidad

Zvlexis® debe ser almacenado en la heladera (2-8 °C) pero no congelado. Después de la reconstitución, se debe usar todo el contenido.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Virus inmunomodulador Parapox ovis (invectable): cajas con 5 frascos monodosis para reconstitución junto con 5 ampollas con 2 ml de diluyente estéril; Zylexis® (Pfizer); aprobado para su uso en equinos.

Nota: este es un producto biológico con licencia de la USDA, pero no está autorizado por la FDA. El prospecto de Zylexis® indica que no debería ser administrado en equinos dentro de los 21 días previos a la faena.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

VITAMINA E/SELENIO VITAMINA E

NUTRICIONAL; VITAMINA LIPOSOLUBLE

Consideraciones al recetar

- ▶ Vitamina liposoluble (E), con o sin selenio, usada como único agente para el tratamiento del lupus eritematoso discoide, la demodicosis canina, la acantosis nigricans, la fibrosis hepática y como terapia adyuvante de la deficiencia pancreática exocrina o las hepatopatías en perros y gatos. Se emplea en combinación para la deficiencia de selenio-tocoferol (enfermedad del músculo blanco).
- ▶ Contraindicaciones: los productos con vitamina E y selenio sólo deben ser usados en las especies para las cuales están aprobados.
- La sobredosis de selenio puede ser extremadamente tóxica.
- ▶ Efectos adversos: reacciones anafilactoideas: las inyecciones IM pueden provocar malestar muscular transitorio. La sobredosis de selenio puede causar depresión, ataxia, ceguera, disnea, diarrea, debilidad muscular y aliento con olor a "ajo".

Usos/Indicaciones

Dependiendo del producto y la especie, la vitamina E/selenio está indicada para el tratamiento o la profilaxis de la deficiencia de selenio-tocoferol en ovejas y corderos (enfermedad del músculo blanco), marranas, cerditos y porcinos al destete (necrosis hepática, corazón de mora, enfermedad del músculo blanco), terneros y vacas reproductoras (enfermedad del músculo blanco) y equinos (miositis asociada con deficiencia de selenio-tocoferol).

La vitamina E puede ser útil como tratamiento advuvante del lupus eritematoso discoide, la demodicosis canina y la acantosis nigricans en los caninos. También puede ser de beneficio como terapia adyuvante de la fibrosis hepática o la hepatopatía asociada con el cobre en los perros.

Farmacología/Acciones

Tanto la vitamina E como el selenio están involucrados con el metabolismo celular del sulfuro. La vitamina E tiene propiedades antioxidantes y, junto con el selenio, protege contra la hemólisis eritrocitaria e impide la acción de la peroxidasa sobre las uniones no saturadas en las membranas celulares.

Farmacocinética

Después de la absorción, la vitamina E es transportada en el sistema circulatorio por las lipoproteínas beta. Se distribuye en todos los tejidos y se almacena en el tejido adiposo. La vitamina E sólo se transporta en forma marginal a través de la placenta. Se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente en la bilis.

No se encontraron parámetros farmacocinéticos para el selenio.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

Los productos con vitamina E/selenio sólo deben ser usados en las especies para los cuales están aprobados. Debido a que el selenio puede ser muy tóxico, los productos que lo contienen deben ser utilizados con prudencia.

Cuando se administra por vía IV en los equinos, hacerlo lentamente.

Efectos adversos

Se han descrito reacciones anafilactoideas. Las inyecciones IM pueden estar asociadas con malestar muscular transitorio. Otros efectos adversos están vinculados con la sobredosis de selenio (véase a continuación).

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El selenio es bastante tóxico en cantidades de sobredosis, pero tiene un margen de seguridad bastante amplio. Los bovinos han tolerado dosis de 0,6 mg/kg/día, durante un período prolongado, sin mostrar efectos adversos (la dosis terapéutica aproximada es 0,06 mg/kg). Los signos clínicos de la intoxicación por selenio incluyen depresión, ataxia, disnea, ceguera, diarrea, debilidad muscular y aliento con olor a "ajo". Los equinos que padecen una intoxicación con selenio pueden manifestar ceguera, parálisis, desprendimiento del casco y pérdida del pelo de la cola y las crines. Los caninos pueden exhibir signos clínicos de anorexia, vómitos y diarrea, en altas dosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo vitamina E/selenio, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- HIERRO. Grandes dosis de vitamina E pueden demorar la respuesta hematológica al tratamiento con hierro en los pacientes con anemia ferropriva.
- VASELINA. Puede reducir la absorción de la vitamina E administrada por vía oral.
- VITAMINA A. La absorción, la utilización y el almacenamiento pueden ser favorecidos por la vitamina E.

Posologías (sólo de vitamina E)

Para las dosis de los productos combinados vitamina E/selenio véase la sección Formas posológicas.

CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante del lupus eritematoso discoide, la demodicosis canina o la acantosis nigricans:

a) 200-400 UI oral 3 veces por día; eficacia variable, pero es relativamente inocua a estas dosis (White, 2000).

Para el tratamiento adyuvante de la fibrosis hepática:

a) 100-400 UI cada 12 horas oral (Rutgers, 2000).

Para el tratamiento adyuvante de la hepatopatía asociada con el cobre:

a) 400-600 UI oral por día (Johnson, 2000).

Para el tratamiento de la deficiencia de tocoferol asociada con enfermedad pancreática exocrina:

 a) 100-400 UI oral 1 vez por día, durante 1 mes; luego cada 1-2 semanas, según sea necesario (Williams, 2000).

FELINOS:

Para el tratamiento de la deficiencia de tocoferol asociada con enfermedad pancreática exocrina:

a) 30 UI oral 1 vez por día, durante 1 mes; luego cada 1-2 semanas, según sea necesario (Williams, 2000).

Para el tratamiento adyuvante de la lipidosis hepática:

a) 10 UI/kg oral, 1 vez por día (Scherk y Center, 2005).

EQUINOS:

Para el tratamiento adyuvante de la intoxicación con ionóforos (monensina):

a) 4-12 U/kg oral 1 vez por día (Mogg, 1999).

Para el tratamiento adyuvante de la mieloencefalitis protozoárica equina:

a) 8000-9000 UI por día (Dowling, 1999).

Para el tratamiento adyuvante del síndrome metabólico:

a) 10.000 UI oral 1 vez por día (Johnson, 2003b).

Para el tratamiento adyuvante del síndrome de asfixia perinatal (encefalopatía isquémica hipóxica):

 a) Potrillos: 4000 UI oral 1 vez por día; yeguas: 10.000 UI oral 1 vez por día (Slovis, 2003b).

Controles

- Eficacia clínica.
- Miveles sanguíneos de selenio (cuando se usa en productos combinados). Los valores normales de selenio son: >1,14 μmol/L en terneros; >0,63 μmol/L en bovinos; >1,26 μmol/L en ovinos; y >0,6 μmol/L en porcinos. Los valores que indican deficiencia son: <0,4 μmol/L en bovinos; <0,6 μmol/L en ovinos; y <0,2 μmol/L en porcinos. Los valores intermedios pueden conducir a una producción subóptima.
- Como una opción, se puede controlar la actividad de la glutatión peroxidasa.

Química/Sinónimos

La vitamina E es una vitamina liposoluble que puede ser encontrada en formulaciones líquidas o sólidas. Las líquidas son aceites viscosos transparentes, de color amarillo a rojo-amarronado, insolubles en agua, solubles en alcohol y miscibles con aceites vegetales. Las formulaciones sólidas se presentan como un polvo granular blanco a blanco-tostado que se dispersa en el agua para formar una suspensión turbia. La vitamina E también puede ser conocida como alfa-tocoferol.

En los productos veterinarios inyectables disponibles en comercios el selenio se encuentra como selenito de sodio. Cada mg de selenito de sodio contiene, aproximadamente, 460 μ g (46%) de selenio.

Almacenamiento/Estabilidad

El producto combinado con vitamina E/selenio inyectable debe ser almacenado a temperaturas inferiores a 25 °C.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Vitamina E sola (inyectable)

Vitamina E (inyectable): 300 mg/ml en frascos de 250 ml; Emulsivit® E-300 (Vedco); Vita E®-300 (Schering Plough); (productos de venta libre o Rx).

Vitamina E/selenio (para uso oral)

Equ-SeE® (Vet-A-Mix) (1 cucharada de té contiene 1 mg de selenio y 220 UI de vitamina E) y Equ-Se5E® (1 cucharada de té contiene 1 mg de selenio y, aproximadamente, 1100 UI de vitamina E); (Vet-A-Mix); (productos de venta libre). Aprobados para su uso oral en equinos.

Otros productos para equinos que contienen vitamina E y selenio incluyen: *Vitamin E y Selenium Powder* (Farnam, Horse Health), *Vitamin E and Selenium Crumbles*® (Horse Health).

Vitamina E/selenio (inyectable)

Mu-Se® (Schering); (Rx); cada ml contiene: 5 mg de selenio

(como selenito de sodio) y 68 UI de vitamina E; frasco de 100 ml. Aprobado para su uso en vacas lecheras secas y bovinos para carne. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 30 días. Dosis: para los terneros al destete: 1 ml cada 90 kg IM o SC; para vacas reproductoras para carne: 1 ml cada 90 kg durante el tercio medio de la gestación y 30 días antes del parto IM o SC.

Bo-Se® (Schering); (Rx), cada ml contiene: 1 mg de selenio (como selenito de sodio) y 68 UI de vitamina E; frasco de 100 ml. Aprobado para su uso en terneros, porcinos y ovinos. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 30 días (terneros); 14 días (corderos, ovejas, marranos y porcinos). Dosis: terneros a 2,5-3,75 ml/45 kg (dependiendo de la gravedad del cuadro v el área geográfica) IM o SC; corderos (de 2 semanas de edad o más) a 1 ml/18 kg IM o SC (1 ml mínimo); ovejas a 2,5 ml/45 kg IM o SC; marranas y porcinos al destete a 1 ml/18 kg IM o SC (1 ml mínimo). No usar en cerditos recién nacidos.

L-Se® (Schering); (Rx); cada ml contiene: 0,25 mg de selenio (como selenito de sodio) y 68 UI de vitamina E, en frascos de 30 ml. Aprobado para su uso en corderos y cerditos. Tiempo de retiro previo a faena (a la dosis autorizada) = 14 días. Dosis: corderos a 1 ml SC o IM en los recién nacidos y 4 ml SC o IM en los corderos de 2 semanas de edad o más; cerditos a 1 ml SC o IM.

E-Se® (Schering); (Rx): cada ml contiene 2,5 mg de selenio (como selenito de sodio) y 68 UI de vitamina E, en frascos de 100 ml. Aprobado para su uso en equinos. Dosis: equinos a 1 ml /45 kg IV lenta o IM profunda (en dos o más sitios; músculos glúteos o cervicales). Puede repetirse a intervalos de 5-10 días.

Seletoc® (Schering); (Rx); cada ml contiene: 1 mg de selenio (como selenito de sodio) y 68 UI de vitamina E, en frascos de 10 ml. Dosis: caninos a 1 ml/9 kg (mínimo 0,25 ml; máximo 5 ml) SC o IM (dividir la dosis en dos o más sitios). Repetir a intervalos de 3 días, hasta obtener resultados satisfactorios y luego pasar a la dosis de mantenimiento. Si no hay respuesta en 14 días, revaluar. Dosis de mantenimiento: 1 ml/18 kg (mínimo 0,25 ml); repetir a intervalos de 3-7 días (o más) para el mantenimiento.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Vitamina E (tabletas): 100 UI, 200 UI, 400 UI, 500 UI y 800 UI; genérico; (varios; venta libre).

Vitamina E (cápsulas): 100 UI, 200 UI, 400 UI y 1000 UI; Mixed E 400 Softgels® y d'ALPHA E 1000 Softgels® (Naturally); Vita-Plus *E*[®] (Scot-Tussin); genérico; (venta libre).

Vitamina E (gotas): 15 UI/0,3 ml en envases de 12 ml y 30 ml; Aquasol E® (Mayne Pharma); Aquavit-E® (Cypress); (productos de venta libre).

Vitamina E (líquido): 15 UI/30 ml en 30 ml, 60 ml y 120 ml; 798 UI/30 ml en 473 ml; Vitamin E (Freeda); Nutr-E-Sol® (Advanced Nutritional Technology); (productos de venta libre).

Hay disponibles productos para uso tópico. No hay productos aprobados con vitamina E/selenio, pero hay muchos productos que contienen vitamina E (sola o en combinación con otras vitaminas y/o minerales) o selenio (como formulación invectable, solo o en combinación con otros oligoelementos).

VORICONAZOL

Vfend®

ANTIFÚNGICO TRIAZÓLICO DE SEGUNDA **GENERACIÓN**

Consideraciones al recetar

- Antifúngico triazólico de amplio espectro para uso oral o parenteral
- ▶ Hasta el momento, muy poca experiencia clínica en medicina veterinaria; muy costoso.
- ▶ Al igual que otros compuestos de esta clase, hay muchas posibles interacciones.

Usos/Indicaciones

El voriconazol puede ser útil para el tratamiento de varias infecciones fúngicas en pacientes veterinarios, en particular contra Blastomyces, Cryptococcus y Aspergillus. Tiene una alta biodisponibilidad por vía oral en varias especies y puede cruzar hacia el líquido cefalorraquídeo. Las formulaciones para medicina humana actualmente disponibles son muy costosas y hay poca experiencia clínica con su uso en pacientes veterinarios. Hay un considerable interés por el empleo del voriconazol para el tratamiento de la aspergilosis en aves mascotas, ya que su tamaño relativamente pequeño puede permitir que la droga sea accesible; se deben realizar más investigaciones antes de establecer un esquema de dosificación.

Farmacología/Acciones

El voriconazol, un derivado sintético del fluconazol, tiene actividad antifúngica de amplio espectro contra varios microorganismos, incluyendo especies de Candida, Aspergillus, Trichosporon, Histoplasma, Cryptococcus, Blastomyces y Fusarium. Al igual que otros antifúngicos azoles/triazólicos, inhibe la 14-alfa-esterol desmetilasa dependiente del citocromo P450, enzima que es requerida para la biosíntesis de ergosterol en las paredes celulares fúngicas. A diferencia del fluconazol, también inhibe la desmetilación de 24-metileno dehidrolanosterol en hongos como Aspergillus, por lo que posee mayor actividad contra ellos.

Farmacocinética

En los caninos, el voriconazol es absorbido con rapidez y casi por completo después de ser suministrado por vía oral. El nivel máximo se produce a las 3 horas posteriores a la administración oral. El voriconazol tiene una moderada afinidad por las proteínas plasmáticas en caninos (51%) y su volumen de distribución es 1,3 L/kg. Es metabolizado en el hígado, a varios metabolitos, de los cuales N-óxido es el principal metabolito circulante. Este metabolito tiene una débil actividad antifúngica (actividad 100 veces menor a la del compuesto madre). La farmacocinética de eliminación del voriconazol en caninos es muy compleja. Después de la administración de múltiples dosis se observa tanto una eliminación no lineal dependiente de la dosis como un metabolismo autoinducido, lo que complica cualquier esquema de dosificación; puede ser necesario aumentar la dosis con el tiempo. La autoinducción del metabolismo no ocurre en las personas, los conejos, ni los cobavos.

En los equinos, el voriconazol es bien absorbido después de la

administración oral, y alcanza los niveles máximos en unas 3 horas posadministración. Tiene una baja afinidad por las proteínas (31%); el volumen de distribución aproximado es 1,35 L/kg. La vida media de eliminación es bastante prolongada (aproximadamente unas 13 horas después de la administración oral). Se desconoce si el voriconazol autoinduce el metabolismo hepático después de múltiples dosis en el caballo.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El voriconazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a esta droga u otros antifúngicos azoles. Debe ser administrado con cautela en pacientes con disfunción hepática o condiciones proarritmogénicas.

El producto IV contiene 3200 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrin sódico por frasco. Este compuesto puede acumularse en pacientes con disminución de la función renal.

Efectos adversos

Se desconoce el perfil preciso de efectos adversos para las especies veterinarias. En perros que recibieron el producto por vía oral, durante 30 días, se ha observado el agrandamiento del hígado y un aumento de 2-3 veces en la concentración de la enzima microsomal hepática citocromo P450. Esto puede tener un impacto significativo sobre el metabolismo de otras drogas que son metabolizadas por el hígado (véase Interacciones medicamentosas).

En las personas, los efectos adversos que se encuentran con frecuencia incluyen alteraciones visuales (visión borrosa, con manchas o líneas onduladas) dentro de los 30 minutos de haber sido administrada la dosis, o si la droga alcanza concentraciones más altas; también puede evidenciarse erupción cutánea (por lo general, de gravedad leve a moderada). Los efectos adversos menos habituales incluyen alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), hepatotoxicidad (ictericia, resultados anormales en las pruebas de función hepática), hipertensión/hipotensión, taquicardia, edema periférico, hipopotasemia e hipomagnesemia. Rara vez, se han registrado hemorragia ocular, anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, prolongación QT, taquicardia ventricular torsade de pointes y nefrotoxicidad.

Seguridad en reproducción y lactancia

El voriconazol fue teratogénico en ratas a bajas dosis (10 mg/kg) y embriotóxico en conejos a dosis altas (100 mg/kg). En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría D para su uso durante el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos.)

Se desconoce si la droga ingresa en la leche.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL₅₀ en ratas y ratones fue 300 mg/kg (4-7 veces la dosis de mantenimiento). Los efectos tóxicos incluyeron aumento de la salivación, midriasis, ataxia, depresión, disnea y convulsiones. Una sola sobredosis accidental de hasta 5 veces la dosis recomendada en niños causó sólo una breve fotofobia. No se conocen antídotos para la sobredosis con voriconazol. Se debe considerar el vaciamiento intestinal en caso de una sobredosis oral muy grande, seguido por una observación de cerca y el tratamiento de sostén que se requiera.

Interacciones medicamentosas

Hay muchas posibles interacciones que involucran al voriconazol. El siguiente es un listado parcial de las interacciones medicamentosas que han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas que están recibiendo voriconazol, y que también pueden ser importantes en los pacientes veterinarios. En los perros, debido a que el voriconazol induce las enzimas microsomales hepáticas (en las personas no lo hace) se pueden registrar otras interacciones, respecto a las cuales habrá una mayor clarificación, en la medida que aumente la experiencia clínica en los pacientes veterinarios.

- AGENTES ANTIDIABÉTICOS (sulfonilureas). El voriconazol puede aumentar la concentración sérica de estas drogas y elevar el riesgo de hipoglucemia.
- BARBITÚRICOS (fenobarbital). Disminuyen la concentración del voriconazol; el uso combinado de estas drogas está contraindicado.
- BENZODIACEPINAS. El voriconazol puede aumentar la concentración de las benzodiacepinas.
- BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (amlodipina, diltiazem, verapamilo). El voriconazol puede aumentar la concentración sérica; puede ser necesario ajustar la dosis.
- CARBAMACEPINA. Disminuye la concentración del voriconazol; está contraindicado el uso conjunto de estas drogas.
- CISAPRIDA. Posibilidad de desarrollo de arritmias cardíacas importantes; su uso conjunto está contraindicado.
- CORTICOSTEROIDES (prednisolona). Puede aumentar el área bajo la curva para la prednisolona.
- INMUNOSUPRESORES (sistémicos: ciclosporina, tacrolimus):
 Aumentar las concentraciones de ciclosporina y tacrolimus;
 cuando se inicia el tratamiento con voriconazol disminuir la
 dosis de ciclosporina en un 50% y la de tacrolimus en un
 30%.
- METADONA. El voriconazol puede aumentar la concentración plasmática de la R-metadona; controlar la toxicidad de la metadona y ajustar la dosis si es necesario.
- FENITOÍNA. Puede disminuir la concentración de voriconazol y éste puede aumentar la concentración de fenitoína; mantener bajo control; puede ser neceario ajustar las dosis.
- PIMOCIDA. Existe la posibilidad de desarrollo de arritmias cardíacas importantes; el uso conjunto de estas drogas está contraindicado.
- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (omeprazol). El voriconazol puede aumentar la concentración de omeprazol (y posiblemente la de otras drogas de esta clase).
- QUINIDINA. Posibilidad de desarrollo de arritmias cardíacas importantes; el uso conjunto está contraindicado.
- RIFAMPINA, RIFABUTINA. Disminuyen la concentración del voriconazol; el uso conjunto está contraindicado.
- ALCALOIDES DE LA VINCA (vincristina, vinblastina). El voriconazol puede aumentar la concentración de los alcaloides de la vinca; controlar por posible toxicidad.
- WARFARINA. El voriconazol puede potenciar los efectos de la warfarina.

Consideraciones de laboratorio

No se observaron interacciones de laboratorio específicas. Buscar más información al respecto.

Posologías

En el momento de escribir esta monografía (marzo de 2007) había pocos datos o referencias clínicas respecto al voriconazol como para sustentar un esquema de dosificación para especies veterinarias (en particular, pequeños animales) basándose en la

experiencia o datos científicos. El perfil farmacocinético de la droga puede variar considerablemente entre especies y en algunos animales (caninos) la droga puede inducir las enzimas microsomales hepáticas, aumentando así su propio metabolismo. Un estudio farmacocinético monodosis llevado a cabo en equinos (Davis, Salmon y col., 2006), apoyó el uso de una dosis de 4 mg/kg oral 1 vez por día para los hongos susceptibles, con una concentración inhibitoria mínima ≤1 µg/ml, pero no se sabe si esta dosis sería adecuada en un esquema de dosis repetidas. Una referencia (Greene, Hartmann y col., 2006) indica una dosis para el tratamiento de las infecciones fúngicas en caninos extrapolada de la dosis humana: dosis de ataque a 6 mg/kg IV u oral cada 12 horas; luego, 3-4 mg/kg oral cada 12 horas, durante el tiempo que sea necesario.

Controles

- Eficacia.
- Pruebas de función hepática; electrólitos séricos.

Información al cliente

- Informar al cliente la naturaleza experimental del uso de esta droga en las especies veterinarias y los costos asociados.
- Administrar el medicamento al menos 1 hora antes o 1 hora después de las comidas.
- Debido a que la experiencia con este fármaco es limitada, informar de inmediato al veterinario todos los posibles efectos adversos, incluyendo prurito/erupciones, coloración amarillenta de las partes blancas del ojo, reducción del apetito, etc.

Química/Sinónimos

El voriconazol, un antifúngico triazólico, es un polvo blanco a ligeramente coloreado, con un peso molecular de 349,3. La solubilidad en agua es 0,7 mg/ml.

El voriconazol también puede ser conocido como UK-109496, voriconazole, voraconazolum o Vfend®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

Las tabletas de voriconazol deben ser almacenadas a 15-30 °C.

El polvo no reconstituido para suspensión oral debe conservarse en la heladera (2-8 °C); puede permanecer guardado, aproximadamente, 18 meses. Una vez reconstituido, debe ser almacenado en envases con cierre hermético, a temperatura ambiente (15-30 °C); no refrigerar, ni congelar. Después de la reconstitución, la suspensión es estable durante 14 días. Ésta debe agitarse bien durante unos 10 segundos, previo a cada administración.

El polvo para inyección debe almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C). Después de la reconstitución con 19 ml de agua estéril para inyección, el fabricante recomienda usarlo de inmediato; sin embargo, permanece química y físicamente estable durante 24 horas, si el producto se mantiene en la heladera (2-8 °C). Desechar la solución si no está transparente o se ven partículas.

La solución invectable debe ser aun más diluida hasta una concentración de 5 mg/ml o menos para administrarla en un lapso de 1-2 horas. Los diluyentes aptos para la infusión IV incluyen (lista parcial): solución salina normal, solución lactada de Ringer, dextrosa al 5% en solución lactada de Ringer y dextrosa al 5% en agua. El voriconazol es incompatible con la infusión simultánea de hemoderivados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Voriconazol (tabletas): 50 mg y 200 mg; Vfend® (Pfizer); (Rx).

Voriconazol (polvo para suspensión oral): 45 g (40 mg/ml después de la reconstitución); envases de 100 ml con sabor a naranja; Vfend® (Pfizer); (Rx).

Voriconazol (polvo liofilizado para inyección): 200 mg/frasco (monodosis); Vfend I.V.® (Pfizer); (Rx). También contiene 3200 mg de sulfobutil éter beta-ciclodextrin sódico por frasco (véase Advertencias) para solubilizar la droga para su administración IV.

WARFARINA SÓDICA

Coumadin®

ANTICOAGULANTE

Consideraciones al recetar

- Anticoagulante derivado de la cumarina, usado principalmente para el tratamiento a largo plazo (o para prevenir la recurrencia) de cuadros trombóticos, principalmente en felinos, caninos y equinos.
- ▶ Contraindicaciones: hemorragia preexistente; gestación; animales que serán sometidos o en los que se contempla una cirugía ocular o del SNC; anestesia por bloqueo regional lumbar; cirugía con gran superficie abierta; sangrado activo a nivel del sistema gastrointestinal, respiratorio o genitourinario; aneurisma; nefritis aguda; hemorragia cerebrovascular; discrasias sanguíneas; hipertensión no controlada o maligna; insuficiencia hepática; efusión pericárdica; y carcinomas viscerales.
- Efectos adversos: hemorragia relacionada con la dosis.
- ▶ Es teratogénica; contraindicada en la gestación.
- Hay que mantener un control activo de la coagulación.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la warfarina es usada principalmente para el tratamiento por vía oral a largo plazo (o la prevención de la recurrencia) de los cuadros trombóticos, principalmente en felinos, caninos y equinos. El empleo de la warfarina en las especies veterinarias es algo controvertido y algunos no la recomiendan debido a los beneficios no probados para reducir la mortalidad, el aumento de los costos asociados con el control y la posibilidad de importantes efectos (sangrado).

Farmacología/Acciones

La warfarina actúa como un anticoagulante (no tiene un efecto anticoagulante directo) al interferir con la acción de la vitamina K_1 en la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. Cantidades suficientes de vitamina K_1 pueden superar este efecto. La warfarina se administra como una mezcla racémica de warfarina S(+) y R(-). El enantiómero S es un antagonista de la vitamina K significativamente más potente que el enantiómero R en las especies estudiadas.

Farmacocinética

La warfarina se administra como una mezcla racémica de enantiómeros S(+) y R(-). En las personas, se absorbe con rapidez y por completo después de ser administrada por vía oral. En los felinos, la warfarina también es rápidamente absorbida posadministración oral.

Luego de su absorción, la warfarina tiene en las personas, una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 99% de la droga circulante se une a las proteínas). En los felinos, la afinidad por las proteínas es de más del 96%. Hay amplias variaciones entre especies en relación con la afinidad por las proteínas; los equinos tienen una fracción libre (no unida) de la droga más alta que las ratas, los ovinos y los porcinos. Sólo la fracción libre de la warfarina es activa. Si bien otros anticoagulantes cumarínicos y la indanediona se distribuyen en la leche, la warfarina no ingresa en la leche materna en las personas.

La warfarina es metabolizada principalmente en el hígado a metabolitos inactivos que se excretan por orina y bilis (y estos últimos luego son reabsorbidos y excretados por orina). La vida media plasmática de la warfarina puede ser de varias horas a varios días, dependiendo del paciente (¿y de la especie?). En los felinos, la vida media terminal del enantiómero S es 23-28 horas, aproximadamente, mientras que la del enantiómero R es de unas 11-18 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La warfarina está contraindicada en pacientes con tendencias o enfermedades hemorrágicas preexistentes, en aquellos que serán sometidos o en los que se contempla una cirugía ocular o del SNC, en casos de anestesia por bloqueo regional lumbar o cirugías con grandes superficies abiertas. No debe ser usada en pacientes con sangrado activo a nivel del sistema gastrointestinal, respiratorio o génitourinario. Otras contraindicaciones incluyen: aneurisma, nefritis aguda, hemorragia cerebrovascular, discrasias sanguíneas, hipertensión maligna o no controlada, insuficiencia hepática, efusión pericárdica, gestación y carcinomas viscerales.

Efectos adversos

El principal efecto adverso de la warfarina es la hemorragia relacionada con la dosis, la cual puede manifestarse con signos clínicos de anemia, trombocitopenia, debilidad, hematomas y equimosis, epistaxis, hematemesis, hematuria, melena, hematoquecia, hematrosis, hemotórax, hemorragia endocraneana y/o pericárdica, y muerte.

Seguridad en reproducción y lactancia

La warfarina es embriotóxica, puede causar malformaciones congénitas y está contraindicada durante la gestación. Cuando se requiere terapia anticoagulante durante el embarazo, la mayoría de los médicos recomiendan el uso de heparina a bajas dosis. En las personas, la FDA clasificó a esta droga en la categoría X para su empleo durante la gestación. (Los estudios en animales o personas demostraron anormalidades o reacciones adversas fetales; los informes indican evidencia de riesgo fetal. El riesgo de su empleo en la mujer embarazada claramente supera el posible beneficio.) En un sistema independiente de evaluación acerca de la seguridad de las drogas en caninos y felinos preñados (Papich, 1989), la warfarina es clasificada dentro del grupo D. (Contraindicada. Estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad.)

Sobre la base de los escasos datos publicados, la warfarina no ha sido detectada en la leche materna de las personas tratadas, pero se ha documentado que algunos infantes lactantes de madres tratadas presentaron prolongación del tiempo de protrombina. Usar con cuidado en pacientes en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La sobredosis aguda de warfarina puede dar lugar a una hemorragia que pone en peligro la vida del animal. En los caninos y los felinos, una sola dosis de 5-50 mg/kg ha sido asociada con toxicidad. Es necesario recordar que puede haber una demora de 2-5 días antes de que se observen los signos de toxicidad y los animales deben ser controlados y tratados acorde a ello.

La dosis tóxica acumulativa de warfarina es 1-5 mg/kg durante 5-15 días en los perros y 1 mg/kg durante 7 días en los gatos.

Si la sobredosis es rápidamente detectada, impedir la absorción desde el intestino usando los protocolos estándares. Si se observan signos clínicos, los animales deberán ser tratados con hemoderivados y vitamina K₁ (fitonadiona). Véase la monografía Fitonadiona para más información.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas con la warfarina son, quizás, las más importantes en medicina humana. Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo warfarina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

Se ha documentado que muchas drogas interactúan con la warfarina (o existe la posibilidad teórica de que lo hagan). Las siguientes drogas o clases de drogas pueden aumentar la respuesta anticoagulante de la warfarina (no necesariamente es una lista completa):

- M ACETAMINOFENO
- M ALOPURINOL
- M AMIODARONA
- **ESTEROIDES ANABÓLICOS**
- **AZITROMICINA**
- **■** CLORANFENICOL
- CIMETIDINA
- CISAPRIDA
- CO-TRIMOXAZOL (trimetoprima/sulfa)
- **DANAZOL**
- DIAZÓXIDO
- ERITROMICINA
- **■** ÁCIDO ETACRÍNICO
- **FLUOROQUINOLONAS**
- **FLUOXETINA**
- M HEPARINA
- **METRONIDAZOL**
- **AINE**
- M PENTOXIFILINA
- PROPILTIOURACILO
- **QUINIDINA**
- **SALICILATOS**
- SERTRALINA
- **SULFONAMIDAS**
- **MEDICAMENTOS TIROIDEOS**
- **ZAFIRLUCAST**

Las siguientes drogas o clases de drogas pueden disminuir los efectos anticoagulantes de la warfarina (no necesariamente es una lista completa):

BARBITÚRICOS (fenobarbital, etc.)

- M CORTICOSTEROIDES
- **ESTRÓGENOS**
- M GRISEOFULVINA
- MERCAPTOPURINA
- RIFAMPINA
- **ESPIRONOLACTONA**
- SUCRALFATO
- VITAMINA K

Si fuese necesario el uso concurrente de la warfarina con alguna de las drogas antes mencionadas, se requiere aumentar los controles. Véanse otras referencias sobre interacciones medicamentosas para obtener información más específica.

Consideraciones de laboratorio

■ La warfarina puede causar falsas disminuciones de los valores de **teofilina** si se usa el método de evaluación ultravioleta de Schack y Waxler.

Posologías

E CANINOS:

Para el tratamiento adyuvante del tromboembolismo:

- a) 0,22 mg/kg oral cada 12 horas; el objetivo es prolongar el tiempo de protrombina 1,25-1,5 veces respecto de los valores previos al tratamiento (Brooks, 2000).
- b) Para el tromboembolismo pulmonar: 0,2 mg/kg oral 1 vez por día; luego 0,05-0,1 mg/kg oral 1 vez por día. Ajustar la dosis con el objetivo de aumentar el tiempo de protrombina 1,5-2,5 veces respecto a los valores pretratamientos. La administración de heparina puede suspenderse una vez establecida la dosis correcta de warfarina. Si el tiempo de protrombina excede 2,5 veces el tiempo basal, reducir la dosis. Si se produce sangrado, detener la administración y suministrar sangre o fitonadiona, según sea lo apropiado (Roudebush, 1985).
- c) Para el uso profiláctico en pacientes con enfermedad glomerular y grave proteinuria: en un comienzo, 0,22 mg/kg oral 1 vez por día. Controlar el tiempo de protrombina y ajustar la dosis de forma tal que éste se mantenga 1,5 veces por encima del tiempo basal (Grauer y DiBartola, 2000).

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante del tromboembolismo:

- a) Para el tromboembolismo aórtico felino: 0,06-0,1 mg/kg 1 vez por día, oral. Evaluar el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada o, como preferencia, el nivel de proteínas inducidas por los antagonistas de la vitamina K (PIVKA) a diario, durante los primeros 3 días, luego día por medio, y posteriormente a intervalos semanales, hasta que el paciente esté estable. Puede ser requerido un nuevo estado estable 1 semana después de los ajustes de dosis. El tratamiento a largo plazo debe ser supervisado a intervalos mensuales, como mínimo (Pion y Kittleson, 1989).
- b) Para el manejo o la prevención de la recurrencia a largo plazo: 0,1-0,2 mg/kg oral, 1 vez por día. Ajustar la dosis de forma tal de prolongar el tiempo de protrombina 2-2,5 veces por encima del valor basal. Tomar la muestra de sangre 8 horas después de la administración de la droga. Se requieren 48-72 horas para alcanzar una respuesta anticoagulante efectiva. Controlar el tiempo de protrombina a intervalos semanales durante 1 mes, y luego a intervalos mensuales. También evaluar el hematócrito con cada tiempo de protrombina (Harpster, 1988).

- c) Para el tromboembolismo: 0,5 mg/gato, oral, 1 vez por día; el objetivo es prolongar el tiempo de protrombina 1,25-1,5 veces sobre el valor pretratamiento (Brooks, 2000).
- d) Para la tromboprofilaxis a largo plazo: al comienzo, warfarina a 0,06-0,09 mg/kg por día, oral. Debido a una distribución desigual de la droga, las tabletas deben ser molidas y mezcladas bien. El tiempo de protrombina (ajustado a la relación normalizada internacional o valor INR) es usado para el control del tratamiento, pero podría no ser aplicable a los felinos. Superponer el tratamiento con heparina y warfarina durante al menos 4-5 días. Reevaluar el estado de anticoagulación si se realiza cualquier cambio en el tratamiento (Smith, 2004).
- e) Comenzar con 0,25-0,5 mg (dosis total) oral, 1 vez al día. Ajustar la dosis para prolongar el tiempo de protrombina al doble del valor normal o alcanzar un INR de entre 2 y 3. Superponer el tratamiento con heparina (Fox, 2007a).
- EQUINOS: (Nota: droga clase 5 ARCI UCGFS)

Como anticoagulante:

- a) Para el tratamiento adyuvante de la laminitis: 0,0198 mg/kg oral, 1 vez por día; controlar el tiempo de protrombina en un paso hasta prolongarlo 2-4 segundos más allá del valor basal (Brumbaugh, Lopez y col, 1999).
- b) Comenzar con 0,018 oral, 1 vez por día, y aumentar la dosis en un 20% cada día, hasta duplicar el valor del tiempo de protrombina basal. La dosis final diaria varía entre 0,012 mg/kg y 0,57 mg/kg (Vrins, Carlson y Feldman, 1983).

Controles

Nota: la frecuencia de control es un punto controvertido y depende de varios factores, incluyendo la dosis, el estado general del paciente, los problemas concomitantes, etc. Véase la sección Posologías para más información al respecto.

- Si bien el tiempo de protombina (TP) o el valor INR son los parámetros usados con mayor frecuencia para controlar a la warfarina, las proteínas inducidas por los antagonistas de la vitamina K (PIVKA) son más sensibles. Por lo general se recomienda que el tiempo de protrombina esté 1,5-2 veces por encima del valor basal y que el valor de INR sea 2-3.
- El recuento plaquetario y el hematócrito deben evaluarse periódicamente.
- Sangre oculta en materia fecal y orina; cualquier otra observación correspondiente a hemorragia.
- Eficacia clínica.

Información al cliente

- Los clientes deben ser aconsejados acerca de la importancia de administrar la droga siguiendo las instrucciones recibidas.
- Informar de inmediato cualquier signo o síntoma de sangrado.

Ouímica/Sinónimos

La warfarina sódica, un derivado cumarínico, es un polvo cristalino o amorfo blanco y con sabor ligeramente amargo. Es muy soluble en agua y libremente soluble en alcohol. Los productos comercializados contienen una mezcla racémica de los dos isómeros ópticos.

La warfarina sódica también puede ser conocida como: warfarinum natricum, *Coumadin®*, *Jantoven®* o *Panwarfin®*; hay muchas otras marcas comerciales internacionales.

Almacenamiento/Estabilidad

Las tabletas con warfarina sódica deben ser almacenadas en envases herméticos resistentes al paso de la luz, a temperaturas inferiores a 40 °C, y preferiblemente a temperatura ambiente. La warfarina sódica en polvo para inyección debe ser protegida de la luz y usada de inmediato una vez reconstituida.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 5. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Warfarina sódica (tabletas ranuradas): 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7,5 mg y 10 mg; *Coumadin*® (Bristol-Myers Squibb), *Jantoven*® (Upsher-Smith); genérico; (Rx).

Warfarina sódica (polvo liofilizado para inyección): 5,4 mg (2 mg/ml al ser reconstituido), libre de conservantes, en frascos de 5 mg; *Coumadin*® (Bristol-Myers Squibb); (Rx).

Se ha descrito un método para transformar las tabletas de warfarina en una suspensión oral (Enos, 1989). Para hacer 30 ml de suspensión a una concentración de 0,25 mg/ml: moler 3 tabletas de 2,5 mg con un mortero; agregar 10 ml de glicerina para formar una pasta; luego, añadir 10 ml de agua y jarabe de maíz (*Karo*®) en cantidad suficiente como para completar 30 ml; entibiar suavemente; agitar bien antes de usar; emplearla dentro de los 30 días de su elaboración.

XILACINA, CLORHIDRATO DE

Rompun®

AGONISTA ALFA-2 ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Agonista alfa₂-adrenérgico usado por sus efectos sedante y analgésico en varias especies; algunas veces es empleado como emético en los felinos.
- ▶ Contraindicaciones: animales que están recibiendo epinefrina o que tienen arritmias ventriculares activas. Extrema precaución: disfunción cardíaca preexistente, hipotensión o shock, disfunción respiratoria, grave insuficiencia hepática o renal, desórdenes convulsivantes preexistentes, o extrema debilidad. No debe ser usado en el último tercio de la gestación, en particular en los bovinos. No administrarlo en rumiantes que estén debilitados, deshidratados o con obstrucción del tracto urinario. Los equinos pueden patear después de un evento estimulante (por lo general de tipo auditivo); tener cuidado. Evitar la inyección intraarterial; puede provocar graves convulsiones y colapso. Cuidado: pacientes tratados por impactaciones intestinales y equinos durante la fase vasoconstrictiva de la laminitis.
- ▶ Efectos adversos en GATOS: emesis, tremores musculares, bradicardia con bloqueo AV parcial, reducción de la frecuencia respiratoria, movimiento en respuesta a estímulos auditivos agudos, y aumento de la micción.
- ▶ Efectos adversos en PERROS: tremores musculares, bradicardia con bloqueo AV parcial, reducción de la frecuencia respiratoria, movimientos en respuesta de estímulos auditivos agudos, emesis, timpanismo por aerofagia (lo que puede requerir descompresión).
- ▶ Efectos adversos en EQUINOS: tremores musculares, bradicardia con bloqueo AV parcial, reducción de la frecuencia respiratoria, movimientos en respuesta a estímulos auditivos agudos, sudoración, aumento de la presión endocraneana, o disminución de la depuración mucociliar.
- ▶ Efectos adversos en BOVINOS: salivación, atonía ruminal, timpanismo, regurgitación, hipotermia, diarrea, bradicardia, parto prematuro y ataxia.
- La yohimbina, el atipamezol y la tolazolina pueden ser usados como único agente o en combinación para revertir los efectos de la xilacina o acelerar la recuperación.
- Las dosis pueden variar mucho entre especies; asegurarse cuál es la concentración del producto, antes de cargarlo en la jeringa, en especial si se lo está usando en rumiantes.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La xilacina está aprobada para su uso en perros, gatos, caballos, ciervos y alces. En caninos, felinos y equinos está indicada para producir un estado de sedación con un período de analgesia más corto, y como un preanestésico antes de realizar una anestesia local o una general. Debido a su acción emética en los gatos, en ocasiones, se utiliza para inducir el vómito después de la ingestión de toxinas.

Farmacología/Acciones

La xilacina, un potente agonista alfa₂-adrenérgico, se clasifica como un sedante/analgésico con propiedades relajantes musculares. Aunque la xilacina posee varias de las acciones farmacológicas de la morfina, no causa excitación del SNC en felinos, equinos ni rumiantes, pero provoca sedación y depresión nerviosa central. En los caballos, la analgesia visceral es superior a la producida por la meperidina, el butorfanol o la pentozacina.

La xilacina induce relajación del músculo esquelético a través de vías centrales. A menudo, se observan vómitos en los gatos, y en ocasiones en los perros, que reciben xilacina. Si bien se cree que este efecto es de tipo central, ni los bloqueantes dopaminérgicos (por ej., fenotiacinas) ni los alfa-bloqueantes (yohimbina, tolazolina) anulan el efecto emético. La xilacina no causa emesis en equinos, bovinos, ovinos ni caprinos. La xilacina deprime los mecanismos termorreguladores, por lo que puede desarrollarse hipotermia o hipertermia, dependiendo de la temperatura ambiente.

Los efectos sobre el sistema cardiovascular incluyen un aumento inicial de la resistencia periférica total con elevación de la presión sanguínea, seguido por un período más prolongado de disminución de la presión sanguínea (por debajo del valor basal). Se puede observar bradicardia en algunos animales que desarrollan un bloqueo cardíaco de 2^{do} grado u otras arritmias. También se evidencia una disminución general del volumen minuto cardíaco de hasta un 30%. En los caninos, se ha comprobado que la xilacina favorece los efectos arritmogénicos de la epinefrina con el uso concomitante de halotano o sin él.

Los efectos de la xilacina sobre la función respiratoria no suelen tener importancia clínica, pero a dosis elevadas puede provocar depresión respiratoria con disminución del volumen corriente y la frecuencia respiratoria, y una reducción global del volumen minuto ventilatorio. Los caninos braquicefálicos y los equinos con enfermedad de las vías aéreas superiores pueden exhibir disnea.

La xilacina puede aumentar la glucemia, de manera secundaria a la disminución de los niveles séricos de la insulina; en los animales no diabéticos, esto parece tener poca importancia clínica.

En los caballos, los signos de sedación incluyen cabeza gacha con relajación de los músculos faciales y caída del labio inferior. El músculo retractor se relaja en los equinos machos pero, a diferencia de la acepromacina, no hay informes de parálisis peneana permanente. Aunque el animal puede parecer completamente sedado, un estímulo auditivo puede provocar patadas y respuestas de evasión.

En relación con la sensibilidad a la xilacina se han observado diferencias significativas entre las especies. Los rumiantes son extremadamente sensibles a la xilacina cuando se los compara con los equinos, los caninos o los felinos. Por lo general, los rumiantes

necesitan, aproximadamente, el 10% de la dosis que requiere un caballo para exhibir el mismo efecto. En los bovinos (y en ocasiones en los felinos y los equinos), se observa poliuria después de la administración de xilacina, probablemente debido a la disminución de la producción de la vasopresina (hormona antidiurética, HAD). También se han manifestado bradicardia y salivación en los bovinos, efecto que puede ser disminuido mediante la administración previa de atropina. Debido a que los cerdos requieren 20-30 veces la dosis de los rumiantes, la xilacina no suele utilizarse como rutina.

Farmacocinética

La absorción es rápida después de la administración IM, pero las biodisponibilidades son incompletas y variables. Posterior a la administración IM, se han registrado biodisponibilidades de 40-48% en los equinos, 17-73% en los ovinos, y 52-90% en los caninos.

En los equinos, el inicio de acción posadministración IV se presenta en 1-2 minutos, con un efecto máximo 3-10 minutos después de la inyección. La duración del efecto depende de la dosis pero puede prolongarse, aproximadamente, 1,5 horas. La vida media sérica después de una sola dosis de xilacina es de unos 50 minutos en el caballo; por lo general, el tiempo de recuperación lleva 2-3 horas.

En los caninos y los felinos, el inicio de acción posterior a la inyección IM o SC se produce en, 10-15 minutos, y en 3-5 minutos cuando se aplica por vía IV. Los efectos analgésicos pueden persistir sólo 15-30 minutos, pero la acción sedante puede durar 1-2 horas, dependiendo de la dosis dada. La vida media sérica de la xilacina, en los perros, promedia los 30 minutos. La recuperación completa luego de la administración puede demorar 2-4 horas en caninos y felinos.

La xilacina no fue detectada en la leche de las vacas lecheras en lactancia, a las 5 y 21 horas posadministración, pero la FDA no ha aprobado su uso en las vacas lecheras, y no se han especificado tiempos de retiro previo a ordeñe o faena.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La xilacina está contraindicada en los animales que están recibiendo epinefrina o que tienen arritmias ventriculares activas. Debe ser usada con extrema precaución en pacientes con disfunción cardíaca preexistente, hipotensión o shock, disfunción respiratoria, grave insuficiencia renal o hepática, desórdenes convulsivantes preexistentes, o debilidad extrema. Debido a que puede inducir un parto prematuro, no se lo debe usar en el último tercio de la gestación, en particular en los bovinos.

Asegúrese cuál es la concentración del producto, antes de cargarlo en la jeringa, en especial si se está tratando a un rumiante. No administrar en rumiantes que están deshidratados, debilitados o con obstrucción del tracto urinario. No está aprobada para su uso en animales destinados a consumo humano.

Los equinos pueden dar patadas después de un estímulo (por lo general, auditivo); tener cuidado. El agregado de opioides (por ej., butorfanol) puede ayudar a minimizar este efecto, pero puede aumentar los riesgos de presentación de hipotensión o desarrollo de íleo. Evitar la inyección intraarterial; puede causar graves convulsiones y colapso. Los fabricantes advierten contra el uso de xilacina en combinación con otros tranquilizantes. Debido a que esta droga puede inhibir la motilidad gastrointestinal, usar con cuidado en pacientes tratados por impactaciones intestinales. Emplear con cautela en equinos durante la fase vasoconstrictiva de la laminitis, ya que se ha demostrado que la xilacina reduce el flujo digital de sangre, durante unas 8 horas posterior a su administración.

Efectos adversos

Por lo general, se observan vómitos 3-5 minutos después de la administración de xilacina en los gatos y, en ocasiones, en los perros. Para evitar la aspiración, no inducir la anestesia hasta que haya transcurrido este tiempo. Otros efectos adversos mencionados en el prospecto del producto (*Gemini®*, Butler) para caninos y felinos incluyen: tremores musculares, bradicardia con bloqueo AV parcial, reducción de la frecuencia ventilatoria, movimientos en respuesta a estímulos auditivos agudos, y aumento de la micción en los gatos.

Los perros pueden desarrollar timpanismo gástrico originado en la aerofagia, que puede necesitar descompresión. Debido a la distensión gaseosa del estómago, el uso de xilacina antes de hacer una radiografía puede hacer que la interpretación de ésta sea difícil.

Los efectos adversos mencionados en el prospecto del producto (AnaSed®, Lloyd) para equinos incluyen: tremores musculares, bradicardia con bloqueo AV parcial, reducción de la frecuencia respiratoria, movimientos en respuesta a estímulos auditivos agudos, y sudoración (rara vez profusa). Además, el uso de xilacina en los caballos puede provocar un aumento de la presión endocraneana o una disminución de la velocidad de depuración mucociliar.

Las reacciones adversas documentadas en los bovinos incluyen: salivación, atonía ruminal, timpanismo y regurgitación, hipotermia, diarrea y bradicardia. La hipersalivación y la bradicardia pueden ser disminuidas por medio de la administración previa de atropina.

Los grandes animales pueden evidenciar ataxia después de la administración, por lo que se debe tener cuidado.

Seguridad en reproducción y lactancia

Hay poca información sobre la seguridad del uso de la xilacina durante la gestación; al parecer, no hay informes de teratogenicidad en los animales. La xilacina puede inducir el parto prematuro en los bovinos.

La xilacina no parece ser excretada en cantidades detectables en la leche de la vaca.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En el caso de una sobredosis accidental, pueden producirse arritmias cardíacas, hipotensión y profunda depresión respiratoria y del SNC. También se han documentado convulsiones después de sobredosis. Ha habido mucho interés en el uso de los bloqueantes alfa-adrenérgicos como antídotos o para revertir la xilacina. Se ha sugerido el empleo de yohimbina, atipamezol y tolazolina como único agente o en combinación para revertir los efectos de la xilacina o para acelerar el tiempo de recuperación. Se encuentran disponibles las monografías de Yohimbina y Atipamezol con dosis sugeridas, etc.

Para tratar los efectos depresores respiratorios por la toxicidad de la xilacina, se recomienda el soporte ventilatorio mecánico con estimulantes respiratorios (por ej., doxapram).

Interacciones medicamentosas

El fabricante advierte contra el uso de la xilacina junto con otros tranguilizantes.

- ACEPROMACINA. El uso combinado de acepromacina con xilacina suele ser considerado seguro, pero se pueden producir efectos hipotensores aditivos; esta combinación debe ser usada con cautela en animales susceptibles a complicaciones hemodinámicas.
- OTROS AGENTES DEPRESORES DEL SNC (barbitúricos, narcóticos, anestésicos, fenotiacínicos, etc.) Pueden causar una depresión

- aditiva sobre el SNC si se los usa junto con xilacina. Puede ser necesario reducir la dosis de estos agentes.
- EPINEFRINA. El empleo de epinefrina (con el uso concurrente de halotano o sin él) con xilacina puede inducir el desarrollo de arritmias ventriculares.
- RESERPINA. Se ha informado el caso de un caballo que desarrolló signos clínicos similares a un cólico después de la administración conjunta de reserpina y xilacina. Hasta que se conozca más acerca de esta posible interacción, se debe evitar el uso de estos dos compuestos en forma conjunta.

Posologías

E CANINOS:

- a) 1,1 mg/kg IV, 1,1-2,2 mg/kg IM o SC (Prospecto del producto; Rompun® Miles).
- b) 0,6 mg/kg IV, IM, como sedante (Morgan, 1988).
- c) Para tratar una crisis hipoglucémica (con dextrosa IV): 1,1 mg/kg IM (Schall, 1985).
- d) Para la inyección epidural: 0,02-0,25 mg/kg; diluir con suficiente cantidad de solución salina estéril para alcanzar un volumen de 0,26 ml/kg. Inicio de acción: 20-30 minutos; 2-5 horas de duración.

Xilacina a 0,02 mg/kg con morfina a 0,1 mg/kg; diluir con suficiente cantidad de solución salina estéril como para alcanzar un volumen de 0,26 ml/kg. Inicio de acción: 30-60 minutos; 10-20 horas de duración.

Como un analgésico: 0,1-1 mg/kg IV, IM o SC. Para la ansiedad posquirúrgica: 0,1-0,5 mg/kg IV, IM o SC (Carroll, 1999).

FELINOS:

- a) 1,1 mg/kg IV, 1,1-2,2 mg/kg IM o SC (Prospecto del producto; Rompun® Miles).
- b) Como emético: 0,44 mg/kg IM (Morgan, 1988; Riviere, 1985).
- c) Como analgésico: 0,1-1 mg/kg IV, IM o SC. Para la ansiedad posquirúrgica: 0,1-0,5 mg/kg IV, IM o SC (Carroll, 1999).
- d) 0,55 mg/kg IM (Mandsager, 1988).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

a) Conejos: para procedimientos mínimamente invasivos que duren menos de 30-45 minutos: 5 mg/kg 1 vez, SC o IM, en combinación con ketamina (35 mg/kg).

Ratones/ratas: anestesia general a 13 mg/kg 1 vez por vía intraperitoneal, en combinación con ketamina (87 mg/kg).

Hámsteres/cobayos: anestesia general a 8-10 mg/kg 1 vez por vía intraperitoneal, en combinación con ketamina (200 mg/kg para hámsteres y 60 mg/kg para cobayos) (Huerkamp, 1995).

HURONES:

- a) Como sedante/analgésico: xilacina a 0,5-2 mg/kg IM o SC. Por lo general, se combina con atropina (0,05 mg/kg) o glicopirrolato (0,01 mg/kg IM), o butorfanol/xilacina (butorfanol a 0,2 mg/kg + xilacina a 2 mg/kg) IM (Finkler, 1999).
- Xilacina (2 mg/kg) + butorfanol (0,2 mg/kg) IM.
 Telazol (1,5 mg/kg) + xilacina (1,5 mg/kg) IM; esta última puede revertirse con yohimbina (0,05 mg/kg).
 Telazol (1,5 mg/kg) + xilacina (1,5 mg/kg) + butorfanol (0,2 mg/kg) IM; la xilacina puede revertirse con yohimbina

(0,05 mg/kg IM) (Williams, 2000).

AVES:

 a) Como sedante/analgésico: 1-4 mg/kg IM proporciona sedación para la anestesia con ketamina. Se han usado dosis de hasta 10 mg/kg en los pequeños psitácidos (Clyde y Paul-Murphy, 2000).

RUMIANTES:

- Cuidado: los bovinos son extremadamente sensibles a los efectos de la xilacina; estar seguro de la dosis y la formulación. El tratamiento previo con atropina puede disminuir la bradicardia y la hipersalivación.
- a) 0,05-0,15 mg/kg IV; 0,1-0,33 mg/kg IM. Si se administra IM, usar una aguja calibre 18 o 20 de 38 mm de longitud (como mínimo). La vía IV puede alterar la función cardiovascular (Thurmon y Benson, 1986).
- b) 0,044-0,11 mg/kg IV; 0,22 mg/kg IM (Mandsager, 1988).
- c) 0,1-0,3 mg/kg IM; 0,05-0,15 mg/kg IV; 0,05-0,07 mg/kg por vía epidural. Cuando se usa por vía IM o IV, el efecto analgésico puede durar muy poco (1/2 hora) (Walz, 2006b).

■ EQUINOS: (Nota: droga clase 3 ARCI UCGFS)

- a) 1,1 mg/kg IV; 2,2 mg/kg IM. Permitir que el animal repose en silencio hasta que se alcance su efecto total (Prospecto del producto; *Rompun*® Bayer).
- b) Como sedante/analgésico, para el cólico: 0,2-0,5 mg/kg IV (proporcionará analgesia durante 20-30 minutos); o 0,6-1 mg/kg IM (efectos durante 1-2 horas). Evaluar la frecuencia cardíaca previo al tratamiento (Moore, 1999).
- c) Para sedación/analgesia: xilacina a 0,5-1 mg/kg IV o IM, con butorfanol (0,02-0,03 mg/kg) o sin él (Taylor, 1999),
- d) Previo a la anestesia con guaifenesina/tiobarbitúrico: 0,55 mg/kg IV; antes de la inducción con ketamina: 1,1 mg/kg IV; en combinación con opioides/tranquilizantes (todas las dosis IV): 1) xilacina (0,66 mg/kg) y meperidina (1,1 mg/kg);
 2) xilacina (1,1 mg/kg) y butorfanol (0,01-0,02 mg/kg);
 3) xilacina (0,6 mg/kg) y acepromacina (0,02 mg/kg). Nota: los fabricantes indican que la xilacina no debería ser usada junto con tranquilizantes (Thurmon y Benson, 1987).
- e) Para la anestesia a campo: sedar con xilacina (1 mg/kg IV; 2 mg/kg IM), dada en 5-10 minutos (más tiempo si se elige la vía IM), antes de la inducción de la anestesia con ketamina (2 mg/kg IV). Los equinos deben estar adecuadamente sedados (con la cabeza a la altura de las rodillas) antes de administrar la ketamina (ésta puede causar rigidez muscular y convulsiones). Si no hay una sedación apropiada: 1) volver a administrar xilacina hasta una dosis equivalente a la mitad de la original; 2) agregar butorfanol (0,02-0,04 mg/kg IV); éste puede ser dado con la primera dosis de xilacina si se sospecha que el equino será "dificil" de tranquilizar (por ej., un Pura sangre temperamental), o antes de la dosis de ketamina; esta combinación mejorará la inducción y aumentará la analgesia y el tiempo en decúbito en unos 5-10 minutos; 3) diazepam (0,03 mg/kg IV) mezclado con la ketamina; esta combinación mejorará la inducción cuando la sedación es marginal, aumentará la relajación muscular y prolongará la anestesia en unos 5-10 minutos; 4) la guaifenesina (administración IV hasta efecto de una solución al 5%) también puede ser usada para incrementar la sedación y la relajación muscular (Mathews, 1999).

OVINOSY CAPRINOS:

Nota: usar la xilacina con extremo cuidado en estas especies.

- a) 0,05-0,1 mg/kg IV; 0,1-0,22 mg/kg IM (Thurmon y Benson, 1986).
- b) 0,044-0,11 mg/kg IV; 0,22 mg/kg IM (Mandsager, 1988).

■ EXÓTICOS:

a) Puede encontrarse una extensa lista de dosis sugeridas en la página 359 del texto Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 6th edition Booth, NH y McDonald, LE (eds), 1988; Iowa State University Press; Ames, Iowa.

Controles

- Nivel de anestesia/analgesia.
- Función respiratoria; estado cardiovascular (frecuencia, ritmo, presión sanguínea, si es posible).
- Estado de hidratación, si la poliuria está presente.

Información al cliente

 La xilacina sólo debe ser usada por individuos familiarizados con su empleo.

Química/Sinónimos

El clorhidrato de xilacina es un agonista alfa₂-adrenérgico, estructuralmente relacionado con la clonidina. El pH del producto inyectable comercializado es 5,5, aproximadamente. Las dosis y las concentraciones son expresadas en términos en droga base.

El clorhidrato de xilacina puede también ser conocido como Bay-Va-1470, Rompun®, AnaSed®, Sedazine®, X-Ject® o Xyla-Ject®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

No almacenar el producto por encima de los 30 °C. La xilacina es físicamente compatible en la misma jeringa con varios compuestos, incluyendo: acepromacina, buprenorfina, butorfanol, hidrato de cloral y meperidina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Xilacina (inyectable): 20 mg/ml en frascos de 20 ml o 100 mg/ml en frascos de 50 ml; *AnaSed*® (Lloyd); *X-Ject*® (Butler); *Xyla-Ject*® (Phoenix); *Sedazine*® (Fort Dodge); *TranquiVed*® (Vedco); genérico; (Rx). Aprobados para su uso (dependiendo de la concentración y el producto) en caninos, felinos, equinos, ciervos y alces. Si bien la xilacina no está aprobada en los Estados Unidos para su uso en bovinos, a la dosis autorizada, se le ha asignado en Canadá,

un tiempo de retiro de 3 días para faena y 48 horas para ordeñe. La FARAD ha sugerido un tiempo de retiro de 7 días para la faena y 72 horas para el ordeñe para su uso extrarrótulo. La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras)

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 3. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

YODURO DE SODIO YODURO DE POTASIO

SSKI, lodoject®

ANTIFÚNGICO, NUTRICIONAL

Consideraciones al recetar

- Yoduros usados para la actinobacilosis en rumiantes, y para la esporotricosis en caballos, perros y gatos.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad al yoduro, animales lactantes, hipertiroidismo, insuficiencia renal o deshidratación.
- No inyectar IM; dar por vía IV lenta y con cuidado en los caballos, ya que se ha registrado la presentación de reacciones generalizadas graves.
- ▶ Pueden causar aborto en bovinos.
- ▶ Efectos adversos: yodismo: excesivo lagrimeo, vómitos, anorexia, secreción nasal, calambres musculares, cardiomiopatía, manto piloso escamoso/con caspa, hipertermia, disminución de la producción de leche y la ganancia de peso, tos, inapetencia y diarrea.
- Los gatos están más predispuestos al desarrollo de toxicidad.

Usos/Indicaciones

El principal uso del yoduro de sodio es en el tratamiento de la actinobacilosis y la actinomicosis en los bovinos. Ha sido utilizado como expectorante con poco éxito en varias especies y, en ocasiones, como suplemento para las deficiencias de yodo. En caballos, perros y gatos, el yoduro de sodio o de potasio administrado por vía oral ha sido usado para el tratamiento de la esporotricosis. Su empleo en gatos es controvertido ya que puede predisponer al desarrollo de efectos adversos; los felinos pueden requerir la administración de otros antifúngicos (por ej., itraconazol). El yoduro de potasio ha sido usado como expectorante, pero se carece de documentación sobre su eficacia.

Farmacología/Acciones

Si bien el modo exacto de acción para su eficacia en el tratamiento de la actinobacilosis es desconocido, es probable que los yoduros tengan algún efecto sobre el proceso inflamatorio granulomatoso. Los yoduros tienen poca actividad antibiótica in vitro, si es que la tienen.

Farmacocinética

Hay poca información publicada. La eficacia terapéutica de la administración intravenosa del yoduro de sodio para la actinobacilosis es rápida y los efectos beneficiosos se observan dentro de las 48 horas de comenzado el tratamiento en la mayoría de los casos.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

En el prospecto del yoduro de sodio inyectable se menciona que no debe darse a animales lactantes ni a aquellos con hipertiroidismo. No inyectarlo por vía IM.

El yoduro dado por vía parenteral debe ser administrado por vía intravenosa lenta y con cuidado en los caballos, en los que se ha documentado el desarrollo de graves reacciones generalizadas.

No debe emplearse en animales con insuficiencia renal o que evidencian grave deshidratación.

Efectos adversos

En los rumiantes, el perfil de efectos adversos se relaciona con excesivo yodo (véase Sobredosificación). Los animales jóvenes pueden ser más susceptibles al yodismo que los adultos.

Los potrillos desarrollaron bocio cuando las yeguas recibieron excesivo suplemento.

El uso crónico o la sobredosis pueden causar yodismo. Parecería que los gatos están más predispuestos al desarrollo de yodismo que otras especies. Los signos pueden incluir vómitos, inapetencia, depresión, calambres, hipotermia e insuficiencia cardiovascular.

Seguridad en reproducción y lactancia

Hay informes anecdóticos de que los yoduros pueden causar aborto en los bovinos, y la información presentada en los prospectos de algunos productos veterinarios indica no usar en animales preñados. Está claro que hay que enfrentar los posibles riesgos versus los beneficios. En las personas, la FDA clasificó esta droga como de categoría \boldsymbol{D} para su uso en el embarazo. (Hay evidencia de riesgo fetal humano, pero los posibles beneficios de su uso en las mujeres embarazadas pueden ser aceptables, a pesar de sus posibles riesgos.)

Los yoduros son excretados en la leche. Si se necesita la administración de yoduros en madres en lactancia, se debe considerar el uso de un sustituto lácteo.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

El exceso de yoduro en los animales puede causar excesivo lagrimeo, vómitos, anorexia, secreción nasal, calambres musculares, cardiomiopatía, manto piloso escamoso o con caspa, hipertermia, disminución de la producción de leche y la ganancia de peso, tos, inapetencia y diarrea.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que reciben yoduros, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- MEDICAMENTOS ANTITIROIDEOS. Los yoduros pueden disminuir la eficacia de los medicamentos antitiroideos.
- SUPLEMENTOS TIROIDEOS. Los yoduros pueden aumentar la eficacia de estos suplementos.

Posologías

CANINOS:

Para la esporotricosis:

- a) Usando yoduro de potasio supersaturado: 40 mg/kg, oral, cada 8 horas durante, al menos, 60 días (Greene y Watson, 1998).
- Usando yoduro de potasio supersaturado: 40 mg/kg, oral, cada 12 horas con las comidas; el itraconazol tiene menos probabilidades de mostrar efectos adversos (Grooters, 2005).

FELINOS:

Para la esporotricosis:

- a) 20 mg/kg, oral, cada 12-24 horas durante, al menos, 60 días (Greene y Watson, 1998).
- b) Usando el yoduro de potasio supersaturado: 20 mg/kg, oral, cada 12-24 horas con el alimento; es probable que el itraconazol esté asociado con menos efectos colaterales (Grooters, 2005).

BOVINOS, OVINOS Y CAPRINOS:

- a) Para el tratamiento de la actinobacilosis (lengua de madera): 70 mg/kg, IV, dados en solución al 10% o al 20%; repetir al menos 1 vez a intervalos de 7-10 días. Los casos refractarios pueden requerir un tratamiento más frecuente (a intervalos de 2-3 días). Los casos graves, generalizados o refractarios pueden requerir un tratamiento adyuvante con antibióticos (sulfas, aminoglucósidos o tetraciclinas) (Smith, 1996).
- b) Para el tratamiento de la actinomicosis (mandíbula nodular): 70 mg/kg, IV, dados en solución al 10% o 20% a intervalos de 7-10 días o con mayor frecuencia, hasta que se presenten signos clínicos de yodismo (véase Sobredosificación/Toxicidad aguda). También se requiere el tratamiento adyuvante con antibióticos: isoniazida (10 mg/kg/día, oral, durante 1 mes), penicilina (10.000 U/kg, 2 veces por día) y un aminoglucósido cuando se está tratando a un animal de valor o cuando es posible cumplir con una administración de 2 veces por día durante 7-14 días (Smith, 1996).
- c) Para el tratamiento de la actinobacilosis o la actinomicosis en los ovinos: 20 ml de una solución al 10%, SC; repetir a intervalos semanales durante 4-5 semanas (Howard, 1986).

EQUINOS:

- a) Para el tratamiento de la esporotricosis: yoduro de sodio 20-40 mg/kg, oral, por día durante varias semanas (Fadok, 1992).
- b) Dosis de ataque para el yoduro de sodio 20-40 mg/kg, IV durante 2 a 5 días; luego, 20-40 mg/kg, oral, 1 vez por día durante, al menos, 3 semanas después de haber desaparecido cualquier lesión clínica. Se puede administrar por vía oral con jeringa o mezclado con alimento dulce. Sobre las heridas abiertas, se puede colocar un set para uso tópico caliente con yoduro de sodio al 20% (Rees, 2004).
- c) Para la conidiobolomicosis: una yegua con una traqueítis granulomatosa por *C. coronatus* fue tratada exitosamente con yoduro de sodio al 20% a 44 mg/kg, IV, durante 7 días, seguido por dihidroyoduro de etilendiamina (en polvo o gránulos) a 1,3 mg/kg, oral, cada 12 horas durante 4 meses, seguido por cada 24 horas durante 1 año; posteriormente, 1 vez por semana. En ocasiones, se puede observar un excesivo lagrimeo, pero esto se resolverá si la droga se suspende durante un día (Stewart y Salazar, 2005).

Controles

- Eficacia clínica.
- Signos de yodismo (excesivo lagrimeo, secreción nasal, manto piloso escamoso o con caspa, hipertermia, disminución de la producción de leche y la ganancia de peso, tos, inapetencia y diarrea).

Información al cliente

 Aunque no se han encontrado tiempos de retiro formales, existe preocupación acerca del uso de este producto en animales

- productores de alimento destinados a faena. En el interés de la salud pública, contactar con FARAD (véase Apéndice) para obtener pautas a seguir.
- Cuando se administra por vía oral en los pequeños animales, darlo junto con alimento o un líquido grasoso (leche entera, crema) ya que el gusto es extremadamente "no" placentero y pueden ocurrir náuseas o vómitos.

Química/Sinónimos

El yoduro de sodio se presenta como un polvo cristalino blanco o como cristales incoloros e inodoros. Cuando se degrada, produce un tinte marrón. Aproximadamente, 1 g es soluble en 0,6 ml de agua y en 2 ml de alcohol.

El yoduro de potasio se presenta como un polvo granular transparente a blanco. Aproximadamente, 1 g es soluble en 0,7 ml de agua. Un gramo de yoduro de potasio supersaturado contiene 6 mEq de potasio.

La solución oral de yoduro de potasio puede también ser conocida como SSKI (del inglés "super saturated potassium yodide", yoduro de potasio supersaturado) o *Pima*®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

El producto veterinario inyectable disponible en el comercio debe ser almacenado a temperatura ambiente (15-30 °C). El yoduro de sodio inyectable es incompatible con las vitaminas B y C inyectables.

La solución de yoduro de potasio supersaturado debe ser almacenada por debajo de los 40 °C (de preferencia entre 15 y 30 °C) en un envase hermético y resistente al paso de la luz; proteger de la congelación. Puede ocurrir la cristalización, en particular si se guarda a bajas temperaturas; entibiar el producto y agitarlo, por lo general, redisolverá los cristales. Si ocurre la oxidación, la solución se pondrá de un tinte marrón-amarrillo; descartar el producto, si esto ocurre.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Yoduro de sodio (inyectable): 20 g/100 ml (20%; 200 mg/ml) en frascos de 250 ml; disponible en frascos multi o monodosis; genérico (AgriLabs, RXV, Vedco, Butler); (Rx). Aprobado para su uso en bovinos no lactantes.

Se encuentran disponibles polvos y gránulos de yoduro oral para agregar al alimento. El ingrediente activo es el dihidroyoduro de etilendiamina.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Yoduro de potasio (solución): 1 g de yoduro de potasio/ml; 325 mg de yoduro de potasio/5 ml en recipientes de 30 ml, 24 ml, 473 ml y 3,8 L; *SSKI*® (Upsher-Smith); genérico; (Rx).

Yoduro de potasio (jarabe oral): 62,5 mg de yoduro de potasio/ml en recipientes con 473 ml y 3,8 L; *Pima*® (Fleming); (Rx).

Hay compuestos yodados radioactivos para el diagnóstico y el tratamiento tiroideo.

YOHIMBINA, CLORHIDRATO DE

Yobine®, Antagonil®

ANTAGONISTA ALFA, ADRENÉRGICO

Consideraciones al recetar

- Antagonista alfa₂-adrenérgico usado para revertir la xilacina y, quizás, el amitraz; puede emplearse como medida profiláctica antes de un baño con amitraz.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a la droga.
 Cuidado: enfermedad renal y desórdenes convulsivantes.
- ▶ Efectos adversos: aprensión transitoria o excitación del SNC, tremores musculares, salivación, aumento de la frecuencia ventilatoria y membranas mucosas hiperémicas; son más probables en los pequeños animales.
- ▶ Interacciones medicamentosas.

Usos/Indicaciones

La yohimbina está indicada para revertir los efectos de la xilacina en los caninos, pero en la práctica clínica también se emplea en otras especies.

La yohimbina puede ser eficaz para revertir algunos de los efectos tóxicos asociados con otros agentes (por ej., amitraz) y puede ser administrada como agente profiláctico antes de un baño con amitraz.

Farmacología/Acciones

La yohimbina es un antagonista alfa₂-adrenérgico que puede antagonizar los efectos de la xilacina. Por sí sola, la yohimbina aumenta la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, causa estimulación del SNC y antidiuresis; también tiene efectos hiperinsulinémicos.

Al bloquear los receptores alfa $_2$ centrales, la yohimbina causa un aumento del flujo simpático (norepinefrina). Los receptores alfa $_2$ -adrenérgicos también se encuentran en el sistema cardiovascular, el aparato genitourinario, el tracto gastrointestinal, las plaquetas y el tejido adiposo.

Farmacocinética

Se ha descrito la farmacocinética de esta droga en novillos, caninos y equinos (Jernigan y col., 1988). El volumen de distribución aparente (en estado estable) es, aproximadamente, 5 L/kg en los novillos, 2-5 L/kg en los equinos y 4,5 L/kg en los caninos. La depuración corporal total es de unos 70 ml/kg/minuto en los novillos, 35 ml/kg/minuto en los equinos y 30 ml/kg/minuto en los caninos. La vida media de la droga es 0,5-1 hora en los novillos, 0,5-1,5 horas en los equinos y 1,5-2 horas en los caninos.

Se cree que la yohimbina ingresa en el SNC con bastante facilidad y cuando se la usa para revertir los efectos de la xilacina, el inicio de acción ocurre dentro de los 3 minutos posadministración. El destino metabólico de la droga es desconocido.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La yohimbina está contraindicada en los pacientes que muestran hipersensibilidad a la droga. En las personas, está contraindicada en pacientes con enfermedad renal. La yohimbina debería ser usada con cuidado en los pacientes con desórdenes convulsivantes. Cuando se utiliza para revertir el efecto de la xilacina, puede producirse la normal percepción del dolor.

Efectos adversos

La yohimbina puede causar aprensión transitoria o excitación del SNC, tremores musculares, salivación, aumento de la frecuencia ventilatoria y membranas mucosas hiperémicas. Los efectos adversos parecen ser más probables en los pequeños animales que en los grandes animales.

Seguridad en reproducción y lactancia

El uso seguro de la yohimbina en los animales gestantes no ha sido establecido. No se encontró información acerca del uso seguro durante la lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Los caninos que recibieron 0,55 mg/kg (5 veces la dosis recomendada) exhibieron signos clínicos de convulsiones y tremores musculares transitorios.

Hubo 51 exposiciones a la yohimbina informadas al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc.aspca. org) durante el período 2005-2006. De estos casos, 46 fueron perros (9 con signos clínicos) y los restantes 5 casos fueron gatos (1 con signos clínicos). Los hallazgos comunes en los caninos, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron: jadeo, taquicardia, agitación, hipertensión y ansiedad. Los hallazgos comunes en felinos, en orden decreciente de frecuencia, incluyeron: hiperactividad, taquicardia, taquipnea y temblores.

Interacciones medicamentosas

Es poca la información disponible; usar con cuidado junto con otros antagonistas alfa₂-adrenérgicos u otras drogas que puedan causar estimulación del SNC. Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas en las personas que están recibiendo yohimbina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS. En las personas, no se recomienda la administración de yohimbina junto con otros antidepresivos u otros agentes que alteren el "humor"; con los tricíclicos se ha registrado la presentación de hipertensión.

Posologías

CANINOS:

Para la reversión de la xilacina:

- a) 0,11 mg/kg IV lenta (Prospecto del producto; Yobine® Lloyd).
- b) 0,1 mg/kg IV (Gross y Tranquilli, 1989).
- c) Como antiemético: 0,25-0,5 mg/kg cada 12 horas SC o IM (Washabau y Elie, 1995).

Para la reversión o la prevención de los efectos del amitraz:

- a) Para revertir la bradicardia y la hipotensión con mediación central asociadas con la ingestión de amitraz: 0,1 mg/kg IV; repetir según sea necesario (Manning, 2000).
- b) En los casos de intoxicación o como medida preventiva en un canino que ha tenido un episodio agudo de toxicidad asociada con el tratamiento de la demodicosis: yohimbina a 0,11 mg/kg IV o 0,25 mg/kg IM con atipamezol (50 μg/kg IM) (Torres, 2007b).
- c) Para el tratamiento o la prevención de los efectos colaterales asociados con los baños con amitraz: 0,1 mg/kg IV; puede darse antes o después del baño con amitraz, para prevenir los efectos de este último (Hillier, 2006g).

■ CONEJOS/ROEDORES/PEQUEÑOS MAMÍFEROS:

Para revertir los efectos de la xilacina y para antagonizar parcialmente los efectos de la ketamina y la acepromacina:

- a) Conejos: 0,2 mg/kg IV, según sea necesario.
- Ratones/ratas: 0,2 mg/kg intraperitoneal, según sea necesario (Huerkamp, 1995).

M AVES

Para revertir los efectos de los agonistas alfa₂-adrenérgicos (por ej., la xilacina):

a) 0,1 mg/kg IV (Clyde y Paul-Murphy, 2000).

BOVINOS:

Para revertir la xilacina:

- a) 0,125 mg/kg IV (Gross y Tranquilli, 1989).
- EQUINOS (Nota: droga clase 2 ARCI UCGFS)

Para revertir la xilacina:

a) 0,075 mg/kg IV (Gross y Tranquilli, 1989).

B LLAMAS

Para revertir la xilacina:

a) 0,25 mg/kg IV o IM (Fowler, 1989).

CIERVOS:

Para revertir la xilacina:

a) En los ciervos de granja, salvajes o exóticos: 0,2-0,3 mg/kg
 IV (Prospecto del producto; Antagonil® -Wildlife Labs)

Nota: la yohimbina también puede ser usada como agente de reversión en varias especies exóticas. Se enumeran varios esquemas de dosificación en el capítulo escrito por Booth sobre Estimulantes, en el texto Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 6th edition, Booth, NH y McDonald, LE (eds), 1988; Iowa State University Press; Ames, Iowa.

Controles

- Estado del SNC (nivel de excitación).
- Frecuencia y ritmo cardíacos (si está indicado), presión sanguínea (si está indicada y su control es práctico).
- Frecuencia respiratoria.

Información al cliente

 Este agente debe ser usado sólo bajo supervisión profesional directa.

Ouímica/Sinónimos

El clorhidrato de yohimbina, un alcaloide derivado de la Rauwolfia o indolalquilamina, tiene un peso molecular de 390,9. Está químicamente relacionado con la reserpina.

La yohimbina también puede ser conocida como clorhidrato de afrodina, clorhidrato de quebrachina, clorhidrato de corinina, Aphrodyne®, Dayto Himbin®, Pluriviron mono®, Prowess Plain®, Urobine®, Virigen®, Yohine®, Yohimex®, Yohydrol, Yomax® o Zumba®.

Almacenamiento/Estabilidad/Compatibilidad

La yohimbina inyectable debe ser almacenada a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegida de la acción de la luz y el calor.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Yohimbina (solución estéril inyectable): 2 mg/ml en frascos de 20 ml; *Yobine*® (Lloyd); (Rx). Aprobado para su uso en caninos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Se encuentran disponibles tabletas orales de 5,4 mg, pero es poco probable que sean de utilidad en veterinaria.

ZAFIRLUCAST

Accolate®

ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS

Consideraciones al recetar

- Antagonista de los receptores de leucotrienos, usado principalmente para el asma felino; parece tener una eficacia muy limitada.
- No es para el tratamiento del broncoespasmo agudo.
- ▶ Bien tolerado.
- Administrar con el estómago vacío.

Usos/Indicaciones

Si bien el zafirlucast podría ser útil para el tratamiento del asma felino, permitiendo la reducción de la dosis de los corticosteroides, hasta el momento, su eficacia ha sido decepcionante y la mayoría de los veterinarios no recomiendan su uso. Podría ser beneficioso en las dermatopatías alérgicas (en las que los leucotrienos pueden tener algún papel), como la atopia en caninos, sin embargo, las evidencias indican que la droga no es muy efectiva.

Farmacología/Acciones

El zafirlucast inhibe selectiva y competitivamente los receptores de los leucotrienos, específicamente receptores para leucotrienos $\mathrm{D_4}$ y $\mathrm{E_4}$ (LTD $_4$ y LTE $_4$). Además, compite por los receptores con algunos componentes de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A). Estas sustancias han sido implicadas en los aspectos inflamatorios y broncoconstrictivos del asma bronquial.

Farmacocinética

No se encontraron datos veterinarios específicos. En las personas, el zafirlucast se absorbe con rapidez después de la administración oral. Los alimentos pueden impedir la absorción de la droga, por lo tanto, hay que administrarla con el estómago vacío. Los niveles plasmáticos máximos ocurren alrededor de las 3 horas posteriores a la administración. El zafirlucast tiene una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (>99%). La droga es extensamente metabolizada; menos del 10% de una dosis se excreta en la orina; el resto lo hace en las heces. La vida media en las personas promedia las 10 horas.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

El zafirlucast está contraindicado en los pacientes hipersensibles a la droga.

No está indicado (es inefectivo) para el tratamiento del broncoespasmo asociado con las crisis asmáticas agudas.

Los pacientes con importante disminución de la función hepática pueden tener una depuración reducida (y los niveles plasmáticos incrementados) de la droga.

Efectos adversos

La experiencia veterinaria es muy limitada y no se han informado efectos adversos hasta el momento. En las personas, el perfil de efectos adversos parece ser mínimo; el dolor de cabeza es el observado con mayor frecuencia, pero su incidencia no fue muy diferente en el grupo placebo.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría B para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas; o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero estudios adecuados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de gestación, y no hay evidencia de riesgo en los trimestres restantes.)

El zafirlucast es excretado en la leche, pero es probable que sea seguro de administrar en pacientes veterinarios en lactancia.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

En los perros, dosis de hasta 500 mg/kg fueron toleradas sin producirse mortalidad.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo zafirlucast, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ASPIRINA. Puede aumentar significativamente los niveles plasmático de zafirlucast.
- ERITROMICINA. Puede disminuir la biodisponibilidad del zafirlucast.
- TEOFILINA. Puede disminuir los niveles plasmáticos de zafirlucast.
- WARFARINA. El zafirlucast puede aumentar el tiempo de protrombina de los pacientes medicados con warfarina.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna observada.

Posologías

CANINOS:

 a) Para el tratamiento de la dermatitis atópica: 20 mg (dosis total), oral, 2 veces por día; se observó sólo éxito moderado (Foil, 2003a).

FELINOS:

a) Para el tratamiento adyuvante del asma bronquial felino: 1-2 mg/kg oral 1-2 veces por día (Noone, 1999).

Controles

Eficacia clínica.

Información al cliente

- Es preferible administrar el medicamento con el estómago vacío.
- Administrar este medicamento aun cuando el animal parezca estar bien; no usarlo para el tratamiento de los signos clínicos de la crisis asmática aguda.

 Debido a que la experiencia en veterinaria es mínima, informar al veterinario cualquier efecto adverso.

Química/Sinónimos

El zafirlucast, un antagonista de los receptores de los leucotrienos, es un polvo fino y amorfo, de color blanco a amarillo pálido. Es casi insoluble en agua.

El zafirlucast también puede ser conocido como: ICI-204219, Accolate®, Accoleit®, Aeronix®, Azimax®, Olmoran®, Resma®, Vanticon®, Zafarismal®, Zafirst® o Zuvair®.

Almacenamiento/Estabilidad

El zafirlucast en tabletas debe ser guardado a temperatura ambiente y protegido de la luz y la humedad. El fabricante indica que las tabletas deben ser vendidas sólo en el envase original sin abrir.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

La ARCI (Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras) ha designado a esta droga como una sustancia clase 4. Véase Apéndice para más información.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA

Zafirlucast (tabletas con cobertura entérica): 10 mg y 20 mg; *Accolate*® (Astra-Zeneca); (Rx).

ZIDOVUDINA (AZT)

Retrovir®

ANTIRRETROVIRAL

Consideraciones al recetar

- ▶ Agente antirretroviral que puede ser útil como tratamiento adyuvante en los gatos con infecciones por el virus de la leucemia felina (VILeF) o el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF).
- ▶ Experiencia limitada.
- Usar con cuidado si hay disfunción renal, hepática o de la médula ósea.
- La anemia arregenerativa es el efecto adverso más común en felinos.

Usos/Indicaciones

En medicina veterinaria, la zidovudina puede ser útil para el tratamiento de las infecciones por el virus de la leucemia felina (ViLeF) y el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF). Si bien esta droga puede reducir la carga viral en los gatos infectados y mejorar el cuadro clínico, no altera el curso natural de la enfermedad en gran medida.

Farmacología/Acciones

La zidovudina es considerada un agente antirretroviral. Si bien su mecanismo de acción exacto no está del todo comprendido, la zidovudina es convertida in vivo a un metabolito activo (trifosfato) que interfiere con la enzima ADN polimerasa dirigida por el ARN viral (transcriptasa reversa). Esto causa un efecto virustático en los retrovirus.

La zidovudina tiene algo de actividad contra las bacterias gramnegativas y también puede ser citotóxica.

Farmacocinética

Esta droga se absorbe bien después de la administración oral. En los gatos, la biodisponibilidad es de, aproximadamente, 95%. Cuando se administra con alimento, los niveles máximos alcanzados pueden estar disminuidos, pero el área total bajo la curva puede no ser afectada; los niveles máximos ocurren alrededor de 1 hora posterior a la administración en los felinos. La droga se distribuye ampliamente, incluso en el líquido cefalorraquídeo. Muestra una afinidad marginal por las proteínas plasmáticas. La zidovudina es rápidamente metabolizada y excretada por orina. La vida media en los felinos es 1,5 horas, aproximadamente.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La zidovudina está contraindicada en los pacientes en los que ha provocado reacciones de hipersensibilidad con riesgo de vida en el pasado.

Esta droga debe administrarse con cuidado en los pacientes con disfunción renal, hepática o de la médula ósea. Puede ser necesario efectuar un ajuste de la dosis en los felinos con disfunción renal o hepática.

Efectos adversos

En los gatos, la reducción del recuento eritrocitario, el hematócrito y la hemoglobina son los efectos adversos observados más a menudo. La anemia puede ser arregenerativa y se observa con mayor frecuencia con el extremo más alto del rango de dosis (10-15 mg/kg). También se han descrito diarrea y debilidad. Si bien hay muchos afectos adversos descritos en las personas, la granulocitopenia y los efectos gastrointestinales parecen ser los de presentación más probable.

Seguridad en reproducción y lactancia

En las personas, la FDA clasificó a esta droga como categoría C para su uso durante el embarazo. (Los estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios adecuados en personas; o no hay estudios sobre reproducción animal ni estudios adecuados en las personas.)

La zidovudina es excretada en la leche. No esta clara la importancia clínica para las crías lactantes.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

Personas adultas y niños han sobrevivido a sobredosis orales de hasta 50 g, sin secuelas permanentes. Los vómitos y las alteraciones hematológicas transitorias son los efectos adversos más constantes informados con las sobredosis.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo zidovudina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

- ANTIFÚNGICOS AZOLES (ketoconazol, etc.). Pueden aumentar los niveles de zidovudina.
- ATOVAQUONA. Puede aumentar los niveles de zidovudina.
- DOXORRUBICINA. Puede antagonizar los efectos de la zidovudina, y viceversa; evitar el uso conjunto.
- INTERFERÓN ALFA. Aumenta el riesgo de toxicidad hematológica y hepática.
- PROBENECIDA. Puede aumentar los niveles de zidovudina.
- DROGAS MIELOTÓXICAS/CITOTÓXICAS (por ej., cloranfenicol, doxorrubicina, flucitosina, vincristina, vinblastina). Administradas junto con zidovudina pueden aumentar el riesgo de toxicidad hematológica.

■ RIFAMPINA. Puede disminuir los niveles en sangre (área bajo la curva) de la zidovudina.

Consideraciones de laboratorio

Ninguna observada.

Posologías

FELINOS:

Para el tratamiento adyuvante de las infecciones por ViLeF y

- a) Para ViLeF: 5 mg/kg oral o SC cada 12 horas. Si se da por vía SC, diluirla en solución salina normal estéril para evitar la irritación local. Controlar el hemograma completo a intervalos semanales, durante el primer mes, por la posibilidad de presentación de anemia (arregenerativa). Si los valores son estables, luego hacer el control a intervalos mensuales. Algunos felinos desarrollan un leve aumento del hematócrito, el cual se resuelve cuando el tratamiento continúa (Hartmann, 2007).
- b) 5 mg/kg oral 3 veces por día, durante 5 semanas; luego un intervalo de descanso de 4 semanas (Gomez, Gisbert y col., 2002).
- c) Para la encefalopatía por el VIF: 20 mg/kg oral cada 12 horas (Taylor, 2003b).

Controles

- Hemograma completo; hematócrito. Si este último cae por debajo del 20%, suspender la administración de la droga durante unos pocos días y luego retomar el tratamiento a una dosis más baja (Levy, 2000).
- Relación CD4:CD8, si es posible.
- Eficacia clínica.

Información al cliente

- Debe ser considerado como un tratamiento "experimental" en los felinos.
- Debe ser administrado según lo prescrito para que sea eficaz.
- Se requieren controles hematológicos constantes.

Química/Sinónimos

La zidovudina, un análogo de la timidina, es un producto sintético y se presenta como un sólido cristalino, blanco a beige, e inodoro. Aproximadamente 20 mg son solubles en 1 ml de agua.

La zidovudina también puede ser conocida como: ZDV, azidodesoxitimidina, 3′-azido-2′,3′-didesoxitimidina, azidotimidina, AZT, BW-A509U, BW-509U, compuesto-S, zidovudinum o *Retrovir®*; hay muchas marcas comerciales disponibles.

Almacenamiento/Estabilidad

La zidovudina en tabletas o cápsulas para uso oral debe ser almacenada a temperatura ambiente. Protegerla del calor, la luz y la humedad. La solución oral debe mantenerse a temperatura ambiente. El producto inyectable (para infusión IV) debe ser guardado a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Zidovudina (tabletas): 300 mg; Retrovir® (GlaxoSmith Kline); genérico; (Rx).

Zidovudina (cápsulas): 100 mg; Retrovir® (GlaxoSmithKline); (Rx).

Zidovudina (jarabe/solución oral): 10 mg/ml en envases de 240 ml; genérico (Aurobindo); (Rx).

Zidovudina (inyectable): 10 mg/ml en frascos monodosis de 20 ml; *Retrovir*® (GlaxoSmithKline); (Rx).

ZONISAMIDA

Zonegran®

ANTICONVULSIVANTE

Consideraciones al recetar

- ▶ Medicamento anticonvulsivante que puede ser usado como droga "adicional" en casos de epilepsia refractaria.
- ▶ La vida media de 15 horas hace que sea posible la administración 2 veces por día.
- El perfil de efectos adversos no está completamente dilucidado en los perros; se ha descrito sedación, ataxia e inapetencia.
- ▶ Es un conocido teratógeno en caninos.
- Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a las sulfonamidas.
- ▶ El costo puede ser un punto a considerar.

Usos/Indicaciones

La zonisamida puede ser útil como droga "adicional" en el tratamiento de la epilepsia refractaria en caninos.

Farmacología/Acciones

El mecanismo de acción exacto para la zonisamida es desconocido. Podría producir su actividad anticonvulsivante por medio del bloqueo de los canales de sodio y la reducción de las corrientes internas transitorias, con lo cual estabiliza las membranas neuronales y suprime la hipersincronización de las neuronas. No parece potenciar el GABA. La zonisamida tiene una débil actividad inhibitoria de la anhidrasa carbónica.

Farmacocinética

En los perros, la droga es bien absorbida después de la administración oral y tiene baja afinidad por las proteínas. La vida media de eliminación en los caninos es de unas 15 horas. La mayor parte de la droga se excreta a través de los riñones en la orina, pero cerca del 20% se metaboliza principalmente en el hígado.

Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias

La zonisamida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquier sulfonamida.

Efectos adversos

Debido a que ha sido poco utilizada en pacientes veterinarios, el perfil de efectos adversos no es del todo conocido. Los efectos adversos que han sido descritos en los perros incluyen: sedación, ataxia e inapetencia.

En las personas, los efectos adversos más comunes asociados con la zonisamida incluyen: anorexia, náuseas, mareos, somnolencia, agitación y dolor de cabeza. Rara vez se han descrito en las personas reacciones dermatológicas importantes (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), discrasias sanguíneas, oligohidrosis e hipertermia.

Seguridad en reproducción y lactancia

Cuando la zonisamida fue administrada a perras preñadas, a 10 o 30 mg/kg (aproximadamente la dosis terapéutica en caninos) se observaron (con la dosis más alta) defectos en el tabique ventricular, cardiomegalia y varias anomalías valvulares y arteriales. Una concentración plasmática de 25 µg/ml fue el nivel umbral para las malformaciones. Si esta droga es usada en perras preñadas, el propietario debe aceptar los importantes riesgos asociados con su empleo.

No se sabe si la droga ingresa en la leche materna; administrar con cuidado en los animales en lactación.

Sobredosificación/Toxicidad aguda

La DL_{50} de la zonisamida en los caninos es 1 g/kg. En casos de sobredosis en las personas, los efectos registrados fueron: coma, bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria. Las recomendaciones terapéuticas incluyen evacuación gastrointestinal (si la ingestión fue reciente), y el tratamiento de sostén. Debido a la prolongada vida media de la droga, el tratamiento de sostén puede ser requerido durante varios días.

Interacciones medicamentosas

Las siguientes interacciones medicamentosas han sido documentadas o son teóricamente posibles en las personas o en los animales que están recibiendo zonisamida, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios.

■ FENOBARBITAL. Si bien hay que considerar que las drogas que inducen las enzimas hepáticas (como por ej., el fenobarbital) pueden aumentar el metabolismo y la depuración de la zonisamida, se desconoce si esto altera en grado significativo la farmacocinética de la droga en los perros. Dado que la mayoría de los caninos medicados con zonisamida han recibido fenobarbital por tiempo prolongado, y sólo alrededor del 20% de la dosis de la droga es biotransformado, puede no ser significativo.

Consideraciones de laboratorio

- No se han observado interacciones o consideraciones de laboratorio específicas.
- Si bien las concentraciones plasmáticas de la droga no son controladas en forma rutinaria en las personas, en los perros, el rango terapéutico sugerido es 10-40 µg/ml.

Posologías

■ CANINOS:

- a) Para la epilepsia refractaria: 10 mg/kg cada 12 horas oral, 2 veces por día (Dewey, Guiliano y col., 2003).
- b) Como anticonvulsivante de segunda línea para la epilepsia refractaria: 8-12 mg/kg oral cada 8 horas (Inzana, 2004).
- c) 8-12 mg/kg oral cada 8-12 horas (Knipe, 2006a).
- d) Dosis inicial: 5-10 mg/kg oral cada 12 horas; se recomienda una adaptación gradual a la dosificación. Reducir la dosis del fenobarbital en un 25% en el momento de comenzar con la administración de zonisamida (Podell, 2006a).

Controles

- Eficacia.
- Efectos adversos.

Información al cliente

- Los clientes deben saber que el uso clínico de la zonisamida está bajo "investigación" en pacientes veterinarios, que la droga debe ser administrada a menudo en los perros y, además, cuales son los costos del tratamiento.
- Los clientes deben tener la precaución de no detener abruptamente la administración del producto, ya que pueden ocurrir convulsiones por "efecto rebote".
- Los clientes deben mantener un registro diario de la presentación de convulsiones para ayudar a determinar la eficacia de la droga.

Química/Sinónimos

La zonisamida, una sulfonamida no relacionada con otras drogas anticonvulsivantes, se presenta como un polvo blanco con un pK_a de 10,2. Posee una moderada solubilidad en agua (0,8 mg/ml).

También puede ser conocida como: AD-810, CI-912, PD-110843, Excegran® o Zonegran®.

Almacenamiento/Estabilidad

La zonisamida en cápsulas debe ser almacenada a 25 °C; se permiten los traslados a 15-30 °C (59-86°F). Conservarla en un lugar seco y protegida de la luz.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Zonisamida (cápsulas): 25 mg, 50 mg y 100 mg; Zonegran® (Eisai); genérico; (Rx).

Apéndice

Agentes oftálmicos para uso tópico

Esta sección incluye la mayor parte de los productos oftálmicos tópicos aprobados para uso en veterinaria y algunos de los productos autorizados en medicina humana que comúnmente se utilizan en animales; ha sido escrita por Gigi Davidson (Diplomada ICVP) con la contribución de Michael Davidson (DVM, Diplomado ACVO). Las drogas se enumeran por clase terapéutica.

Para información adicional, se puede encontrar una excelente revisión sobre farmacología y terapéutica oftálmica veterinaria en los siguientes textos: *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophtalmology, 4th edition,* David Maggs, Paul Miller, Ron Ofri (eds.), El-

sevier, 2007, 496 págs; y *Veterinary Ophtalmology, 4th edition*, Kirk N. Gelatt (ed.); Lippincott Williams & Wilkins, Media, Pennsylvania, 2007, 1568 págs.

Vías de administración para las drogas oftálmicas

La vía de administración seleccionada para el tratamiento de las enfermedades oculares es fundamental para el éxito de la terapia. La siguiente tabla muestra las ventajas y las desventajas de cada una de las vías de administración para los medicamentos oculares.

Vías	Tejidos alcanzados	Formas posológicas	Ventajas	Desventajas	Comentarios
Tópica	Conjuntiva; córnea; úvea anterior; párpados	Soluciones Suspensiones	Administración más fácil en los pequeños animales; mínima interferencia con la visión; incidencia más baja de dermatitis por contacto; menos tóxica para el interior del ojo si hay una herida penetrante	Puede ser difícil de administrar en los caballos; menos tiempo de contacto con el ojo; requiere una aplicación más frecuente que el ungüento; el producto es diluido por las lágrimas; por lo general, es más costoso que el ungüento; mayor absorción sistémica	Rara vez se indica más de 1 gota (la máxima capacidad lagrimal es 10-20 µl y el volumen de una gota es 25-50 µl); dar un intervalo de 5 minutos entre una y otra gota; instilar en orden creciente de viscosidad; aplicar primero el producto acuoso y luego el oleoso
		Ungüentos	Mayor tiempo de contacto; administración menos frecuente; protege la córnea de la desecación; el producto no es diluido por las lágrimas; en general es menos costoso que las soluciones/suspensiones	Contribuye al volumen de la descarga ocular; visión borrosa temporaria; es más difícil la administración para el cliente; mayor dermatitis por contacto; no debe ser aplicado si hay heridas corneales penetrantes, ya que los aceites causarían una uveftis granulomatosa; es difícil determinar la dosis exacta; los pomos metálicos suelen desgastarse y se resquebrajan antes que se pueda usar todo el medicamento contenido	Se debe aconsejar a los propietarios que eviten el contacto entre el pomo de aplicación y el ojo; observar al paciente durante un corto período después de la aplicación, debido al desarrollo de visión borrosa temporaria
Inyección subconjuntival	Córnea; úvea anterior	Soluciones y suspensiones estériles	Duración de acción más prolongada; mayor concentración en cámara anterior que con la aplicación tópica	Se puede aplicar un limitado nú- mero de inyecciones; podría crear tejido cicatrizal; el producto no puede ser removido una vez ad- ministrado; dolor temporario; re- siduos del vehículo de la droga	Indicada para propietarios que no cumplen las indicaciones o pacientes no cooperativos; apropiada para las drogas con penetración escasa a través de la córnea
Inyección retrobulbar	Segmento posterior; nervio óptico	Soluciones y suspensiones estériles			Principalmente utilizada como anestésico local previo a la enucleación del ojo
Inyección intracameral	Cámara anterior; segmento posterior	Soluciones y suspensiones estériles	Permite concentraciones muy altas de la droga para las infecciones intraoculares	formación de cataratas y degeneración retiniana	Rara vez usada, excepto para las infecciones intraoculares graves o para la administra- ción de activador del plasmi- nógeno tisular con el fin de disolver los coágulos de fibri- na en la cámara anterior
Sistémica	Párpados; segmento posterior; nervio óptico; úvea anterior (en ocasiones)	Oral Intramuscular Subcutánea Intravenosa	Permite la penetración de la droga en áreas inaccesibles por vía tópica	la córnea; costo directamente pro-	Véanse las correspondientes monografías para el uso de agentes sistémicos

Agentes de diagnóstico

Nota: es preciso usar una secuencia lógica durante la realización del examen ocular, basada en las necesidades especiales de cada agente y prueba de diagnóstico. Por ejemplo, la evaluación de la película lagrimal se realiza mediante la prueba lagrimal de Schirmer y debe ser llevada a cabo antes de manipular el ojo o instilar cualquier agente, a los efectos de conocer el verdadero estado de la producción de lágrimas. De la misma forma, la toma de muestras para cultivo de las estructuras oculares externas debe realizarse antes de efectuar una extensa limpieza o la administración de cualquier droga que pueda alterar el cultivo bacteriano. El uso de midriáticos es esencial para el examen de los elementos internos del ojo, pero no se deben administrar antes de medir la presión intraocular, ya que es probable que estos agentes afecten el flujo del humor acuoso. La determinación de la presión intraocular requiere la colocación tópica de un anestésico, pero debe ser registrada con rapidez para evitar la manipulación excesiva del ojo o que el paciente se ponga ansioso y no colabore.

FIBRA DE ROJO FENOL

Indicaciones/Farmacología

La medición de la producción de lágrimas es una importante prueba diagnóstica cuando se sospecha la deficiencia del sistema lagrimal. Este parámetro es evaluado en forma cualitativa mediante la determinación de la humedad y el brillo de la superficie corneal. La medición cuantitativa se realiza por medio de la prueba de Schirmer o la de fibra de rojo fenol. Esta última es una prueba nueva, rápida y de igual precisión que la prueba de Schirmer para la evaluación de la producción de lágrimas. Se efectúa con una fibra de 75 mm de largo y color amarillento que está impregnada con rojo fenol, un indicador sensible a pH.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Se introduce la indentación de 3 mm presente en uno de los extremos de la fibra dentro del saco conjuntival inferior y se la deja durante 15 segundos. A medida que las lágrimas recorren la fibra, su pH alcalino torna el papel de color rojo. La prueba de fibra de rojo fenol requiere sólo 15 segundos para el diagnóstico, en oposición a los 60 segundos que se necesitan con la prueba de Schirmer. La producción de lágrimas normal en 15 segundos establecida a través de la prueba de fibra de rojo fenol es 18,4-27,7 mm en los felinos, mientras que en los perros es 29,7-38,6 mm.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Prueba de fibra de rojo fenol: Zone-QuickDiagnostic Threads®, 100 tiras por caja (Menicon -disponible por medio de distribuidoras tales como Wilson Ophtalmic).

FLUORESCEÍNA SÓDICA

Indicaciones/Farmacología

La fluoresceína sódica es una tinción hidrosoluble amarillenta que fluoresce cuando es expuesta a la lámpara de Wood, pero es visible con claridad después de unirse al estroma corneal usando una fuente de luz para examen oftálmico. Se emplea con mayor frecuencia para delinear la pérdida de espesor completo del epitelio corneal, indicando la presencia de una úlcera. En esta instancia, teñirá el estroma corneal. El epitelio no se colorea porque su capa lipídica externa repele la tintura. La membrana de Descemet tampoco se tiñe con fluoresceína y esto sirve para indicar la formación de un descemetocele, una emergencia ocular.

La tinción de fluoresceína se aplica sobre la película lagrimal precorneal en los caninos y los felinos y su disolución a través del tiempo (tal como se observa por medio de un biomicroscopio con lámpara de hendidura una luz de azul-cobalto) sirve para determinar el tiempo de fragmentación de la película lagrimal (normal = 19 segundos) como indicador de la calidad de esta última.

La tinción de fluoresceína se coloca sobre la película lagrimal de los perros para determinar la permeabilidad del sistema de drenaje nasolagrimal. El tiempo de espera normal es 2-5 minutos en los perros y hasta 10 minutos en los gatos. Una prueba positiva indica permeabilidad del sistema. Una prueba negativa no es indicativa de enfermedad, ya que este resultado es obtenido en un alto porcentaje de animales normales. La tinción de fluoresceína puede ser agregada a una solución irrigante para lavar el sistema nasolagrimal, haciendo que la detección de dicha solución en la nariz sea más evidente.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

La tinción de fluoresceína se aplica dejando caer una gota de solución irrigante sobre una tira estéril (impregnada con la tinción) y luego permitiendo que una gota caiga desde la tira sobre el ojo. La tira no debe contactar con la córnea o causará una falsa retención positiva en el sitio de contacto con las células epiteliales. Las tiras de papel impregnadas con fluoresceína se prefieren a la solución para asegurar la esterilidad. Después de unos pocos segundos, el exceso de fluoresceína es irrigado desde del ojo, tiñéndose las áreas con pérdida del espesor completo epitelial.

Para los procedimientos que requieren anestesia tópica, así como también un agente revelador, se agrega benoxinato al 0,4% a una solución de fluoresceína al 25%. Estas soluciones son útiles para eliminar cuerpos extraños o puntos de sutura, pero no son usadas con frecuencia por los veterinarios.

Las células epiteliales conjuntivales o corneales, para las pruebas de anticuerpos fluorescentes deben ser tomadas antes de la aplicación de fluoresceína; de lo contrario, podrían manifestarse falsos positivos durante varios días después de la aplicación de la tinción.

La fluoresceína rara vez puede causar reacciones de hipersensibilidad. Puede producirse la coloración temporaria del pelaje y la piel. No usar durante una cirugía intraocular.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Las tiras de papel impregnadas con fluoresceína sódica son las formulaciones usadas con mayor frecuencia en medicina veterinaria. Hay soluciones de fluoresceína al 2%; sin embargo, dejaron de ser populares después de un estudio que demostró la rápida proliferación de *Pseudomonas* en estas soluciones. También se dispone de productos inyectables (para angiografía oftálmica) pero no suelen emplearse en medicina veterinaria.

Fluoresceína sódica (en tiras): 0,6 mg; Ful-Glo® (Barnes Hind); 1 mg, Fluor-I-Strip®-A.T. (W-A); 9 mg, Fluor-I-Strip® (W-A); (todos los productos Rx); 1 mg Bio-Glo®, 100 ct o 300 ct (Wilson Ophtalmic), AK Flor 10% Injection (Akorn) en ampollas de 5 ml.

Fluoresceína sódica y benoxinato: *Fluress*® (Akorn) 0,25:0,4% en gotas, en frascos de 5 ml; *Flurox*® (Hub) 0,25:0,4% en gotas, en frascos de 5 ml; *Flurate*® (Bausch y Lomb); 0,25:0,4% en gotas, en frascos de 5 ml.

PROPARACAÍNA, CLORHIDRATO DE

Indicaciones/Farmacología

La proparacaína es un anestésico tópico de acción rápida, útil para varios procedimientos oftálmicos, incluyendo la tonometría (medición de la presión intraocular), el alivio del dolor corneal para facilitar el examen, la recolección de muestras/biopsia, y para diferenciar entre dolor corneal y uveal. La proparacaína anestesia, principalmente, la córnea; tiene limitada penetración en la conjuntiva. La anestesia es de corta duración (5-10 minutos).

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

La dosis usual es 1-2 gotas antes del examen o procedimientos. Para los procedimientos prolongados que sólo requieren anestesia local, puede repetirse 1 gota cada 5-10 minutos, por 5-7 aplicaciones.

Los anestésicos tópicos no deben ser usados para el tratamiento del dolor ocular. El uso prolongado puede retardar la cicatrización de las heridas y causar úlceras epiteliales. Debido a que puede suprimir el reflejo de parpadeo, el ojo debe ser protegido de cualquier daño externo durante el empleo. El uso repetido puede conducir al rápido desarrollo de la tolerancia. Rara vez se han registrado reacciones locales de tipo alérgico en las personas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Proparacaína, clorhidrato de (solución al 0,5%): frascos de 15 ml; *Ophtaine*® (Solvay); (Rx). Proteger de la luz. Conservar en la heladera.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Proparacaína, clorhidrato de (solución al 0,5%): frascos de 2 ml y 15 ml; *Ophtetic*® (Allergan), *Alcaine*® (Alcon), *Ophtaine*® (Squibb), *AK-Taine*® (Akorn), genéricos; (Rx). Proteger de la luz. Algunos productos deben ser colocados en la heladera; controlar el prospecto.

PRUEBA LAGRIMAL DE SCHIRMER

Indicaciones/Farmacología

La medición de la producción de lágrimas es una importante prueba diagnóstica cuando se sospecha la deficiencia del sistema lagrimal. Este parámetro es evaluado en forma cualitativa por medio de la determinación de la humedad y el brillo de la superficie corneal. La medición cuantitativa se realiza por medio de la prueba de Schirmer o la de fibra de rojo fenol. La primera mide el componente lagrimal acuoso y es el procedimiento utilizado con mayor frecuencia para la medición de la producción de lágrimas.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Debido al riesgo de falsas lecturas, antes de realizar una prueba de Schirmer se deben evitar la excesiva manipulación de los párpados, la administración de anestesia tópica y la aplicación de drogas tópicas o sistémicas (por ej., tranquilizantes, atropina). El extremo redondeado del papel de prueba se dobla mientras aún está dentro de su envoltorio, y se ubica en posición, para evitar contaminación. El extremo doblado es colocado en la laguna lagrimal en la unión de los tercios medio y externo del párpado inferior. La mayoría de los animales cerrarán el ojo durante el tiempo de evaluación, pero esto no afecta al resultado. El papel de prueba debe ser mantenido en posición durante 1 minuto, ya que los resultados no son lineales y no pueden ser extrapolados a partir de tiempos de prueba más cortos. Los valores de la prueba de Schirmer son los siguientes: canino s: $21,9 \pm 4$ mm/minuto; conejos: $5,3 \pm 2,9$ mm/minuto; felinos: $20,2 \pm 4,5$ mm/minuto.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Schirmer Tear Test®: 300 tiras con envoltura individual (Schering Plough Health).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Clemente Clarke® Schirmer Tear Test Strips: 50 pares de tiras por caja; Schirmer Tear Test Strips® (Alcon).

ROSA DE BENGALA

Indicaciones/Farmacología

El rosa de Bengala es un colorante vital y tiñe las células epiteliales muertas y el moco. No se necesita la pérdida de espesor completo del epitelio corneal (sólo es necesaria la presencia de células muertas) para que se produzca la captación del rosa de bengala. No tiñe los defectos epiteliales y no pasa hacia los espacios intercelulares.

El rosa de Bengala suele emplearse para detectar la presencia de queratitis viral en el gato. Debido a que el herpesvirus felino tiende a infectar una célula moviéndose luego hacia una célula adyacente (lo que causa los denominados tractos dendríticos en la córnea), sin pérdida de espesor completo del epitelio corneal en un primer momento, el rosa de Bengala es un agente diagnóstico ideal para esta infección. También se usa para la detección de daño epitelial sobre el sector dorsal de la córnea en los casos tempranos de queratoconjuntivitis seca. El rosa de Bengala es virucida aunque no se dispone de información en relación a su uso como agente terapéutico.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

El rosa de Bengala se aplica como una solución (1-2 gotas en el saco conjuntival antes del examen) o mediante tiras impregnadas (saturar el extremo de la tira con solución de irrigante estéril y luego hacerla contactar con la conjuntiva bulbar o el fórnix inferior; el paciente debe parpadear varias veces para distribuir la tintura).

El rosa de Bengala parece ser tóxico para la córnea y la conjuntiva, y después de su uso el debe ser copiosamente lavado para evitar la irritación. Las reacciones de hipersensibilidad son una posibilidad. Puede manchar la ropa.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Rosa de Bengala (solución al 1%): frasco gotero de 5 ml (Spectrum); (Rx).

Rosa de Bengala (tiras): 1,3 mg por tira; Rosets® (Akorn), genérico (Barnes-Hind); (Rx).

TETRACAÍNA

Indicaciones/Farmacología

La tetracaína es más irritante que la proparacaína, pero algunas veces es usada en la práctica veterinaria. Está indicada para producir anestesia local de corta duración para la realización de procedimientos oftálmicos, incluyendo la medición de la presión intraocular (tonometría), la extracción de cuerpos extraños y puntos de sutura, el raspado conjuntival o corneal para el diagnóstico y la gonioscopia. En las personas, también está indicada para producir anestesia local previo a cirugías tales como la extracción de cataratas y la escisión del pterigio, por lo general, junto con anestésicos locales inyectables. Las soluciones oftálmicas usadas para los procedimientos intraoculares deben ser libre de conservantes. Éstos pueden causar daño al epitelio corneal, si una cantidad significativa de solución ingresa a través de la incisión.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

La dosis usual es 1-2 gotas previo al examen o procedimiento. El inicio de acción se produce en unos 15 segundos. La duración de la acción suele extenderse mediante aplicaciones repetidas.

Los anestésicos locales no deben ser usados para el tratamiento del dolor ocular. El uso prolongado puede retardar la cicatrización de las heridas y causar úlceras en el epitelio corneal. Debido a que puede suprimir el reflejo puede suprimir, el ojo debe ser protegido de daños externos durante el uso de este producto. El empleo repetido puede conducir al rápido desarrollo de tolerancia. Rara vez se han registrado reacciones locales de tipo alérgicos en las personas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tetracaína, (solución al 0,5%): 15 ml; Ak-Taine® (Akorn), Alcaine® (Alcon), Ocu-Caine®, Ophtaine®, Ophtetic®, Spectro-Caine®; (Rx).

Tetracaína (solución al 2%): 15 ml y 30 ml; Pontocaine® (Hospira); (Rx).

Tetracaína (inyectable): 10 mg/ml en ampollas de 2 ml; *Pontocaine*® (Hospira); (Rx).

VERDE LISAMINA

Indicaciones/Farmacología

El verde lisamina se usa para el diagnóstico de daño corneal y para cuantificar la producción de lágrimas. Estas tiras trabajan coloreando la córnea de azul con la instilación, lo que da por resultado un "moteado" de la córnea. Este moteado marca cualquier úlcera corneal, así como también zonas secas por células corneales mucodeficientes dañadas. Se puede utilizar una luz blanca o azul sobre la lámpara de hendidura durante la detección. El verde lisamina

posee la ventaja terapéutica de no provocar picazón ocular, como lo hace el rosa de Bengala; sin embargo, como la interpretación de la prueba con verde lisamina requiere mucha más experiencia que con el rosa de Bengala y la fluoresceína, esta última tinción se considera un indicador más confiable de daño corneal.

Posologias sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Las tiras impregnadas con verde lisamina se colocan en el saco conjuntival y la tinción recibe un puntaje basado en 6 áreas de coloración.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Lissamine Green Ophtalmic Strips (Imperial Chemical Industries - disponible por medio de distribuidoras tales como Wilson Ophtalmic): 1,5 mg, 100 tiras individuales por caja.

Glaucoma, agentes tópicos

Nota: es importante revisar la fisiopatología básica del glaucoma, a los efectos de comprender el tratamiento farmacológico de esta enfermedad. La producción de humor acuoso es el resultado de la secreción del cuerpo ciliar y la ultrafiltración de plasma. La anhidrasa carbónica es una enzima vital en la producción de humor acuoso. El humor acuoso fluye desde la cámara posterior hacia la cámara anterior y sale por el ángulo iridocorneal, o a través del iris, el cuerpo ciliar, la coroides y la esclerótica. El equilibrio entre la generación y la salida del humor acuoso mantiene la presión intraocular en un rango de 15 a 25 mm Hg. Por definición, el glaucoma es un aumento de la presión intraocular con el resultante déficit visual. La demora en el tratamiento o la terapia inadecuada o inapropiada pueden dar por resultado grave dolor y ceguera irreversible, así como también un globo ocular estéticamente inaceptable. Por lo general, una vez que se observa un glaucoma primario agudo congestivo (la mayoría de las veces, relacionado con la raza y de naturaleza hereditaria) en un ojo de un perro, éste es tratado como una emergencia por medio del uso tópico de una prostaglandina (como el latanoprost). La cirugía puede ser considerada como último recurso para el control de la presión intraocular. Las siguientes drogas tópicas son usadas "en general" como una medida preventiva para evitar la presentación del glaucoma primario en el ojo no afectado del paciente canino. Los medicamentos antihipertensivos oculares tópicos también son empleados, algunas veces, para el control de la presión con glaucomas secundarios. Debido a que el glaucoma primario en los perros es un desorden progresivo, muchos pacientes son inicialmente tratados con un solo agente pero, finalmente, suele ser necesario el empleo de combinaciones de drogas para mantener el control sobre la presión.

El glaucoma primario en los felinos está siendo identificado cada vez más y en formas variadas. Aunque se ha observado la presentación de glaucoma relacionado con la raza en el Siamés y el Persa, muchos oftalmólogos veterinarios creen que los gatos domésticos de pelo corto son los afectados con mayor frecuencia. En la bibliografía se ha descrito una forma que involucra el desvío del flujo del humor acuoso hacia el vítreo, que produce de manera secundaria un desplazamiento hacia adelante del diafragma cristalino-iris. Tal desplazamiento provoca una presión intraocular promedio de 30 mm Hg en la mayoría de los animales. Los medicamentos tópicos han sido exitosos para prevenir la pérdida progresiva de la visión en la mayor parte de estos gatos. Otras formas de glaucoma felino, las que son presumiblemente genéticas, están

siendo observadas en forma esporádica en la práctica clínica, y la mayoría de estos casos, en completo contraste con el glaucoma primario en el perro, son manejados con éxito con estos medicamentos. Los agentes farmacológicos utilizados para el tratamiento médico del glaucoma son expuestos a continuación por clase terapéutica y no por prioridad terapéutica.

Parasimpaticomiméticos (mióticos)

DEMECARIO, BROMURO DE

Indicaciones/Farmacología

El demecario es un potente inhibidor del carbamato que puede reducir la presión intraocular durante un lapso de hasta 48 horas en los caninos. El demecario inhibe de manera reversible la anticolinesterasa, causando así miosis. Por lo general, el demecario es usado en el manejo preventivo del ojo contralateral en los pacientes caninos, después del diagnóstico de una crisis congestiva aguda de un glaucoma primario en el otro ojo. No se emplea para el glaucoma secundario. El demecario tiene la ventaja de que puede ser dosificado 1 o 2 veces por día.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota, 1 o 2 veces por día. Está contraindicado durante la gestación. Debido a los efectos aditivos, el demecario debe ser usado con cautela junto con otros inhibidores de la colinesterasa (por ej., con antiparasitarios carbamatos/organofosforados) o succinilcolina. El demecario puede causar inflamación local (que se alivia mediante el agregado de corticosteroides tópicos) y efectos adversos sistémicos (vómitos, diarrea, aumento de la salivación, efectos cardíacos), en particular con altas dosis o en perros muy pequeños.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Antiguamente disponible como demecario al 0,125% o 0,25% en frasco gotero de 5 ml; *Humorsol®* (Merck); (Rx). No congelar y protegerlo del calor. El demecario debe ser obtenido en una farmacia magistral.

PILOCARPINA, CLORHIDRATO DE

Indicaciones/Farmacología

La pilocarpina es un agente miótico rara vez utilizado en el tratamiento del glaucoma primario canino. Esta droga hace que el músculo del cuerpo ciliar se contraiga ejerciendo tensión dirigida posteriormente sobre la base del iris para abrir en forma mecánica las estructuras del ángulo iridocorneal. Al causar miosis, puede prevenir el cierre del ángulo iridocorneal, impidiendo que el exceso de tejido irídico comprometa a nivel periférico la salida del humor acuoso. La pilocarpina también ha sido utilizada para localizar la desnervación parasimpática del esfinter irídico causada por lesiones o traumas en el par craneano III.

La popularidad del tratamiento de la queratoconjuntivitis seca con ciclosporina oftálmica y tacrolimus ha conducido a un menor uso de la pilocarpina para esta enfermedad; sin embargo, esta última aún es utilizada para el tratamiento primario de la queratoconjuntivitis seca neurogénica en los caninos, ya que tal condición no responde a la ciclosporina ni al tacrolimus.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota en el ojo afectado, 3 veces por día. Por lo general, en medicina veterinaria se utiliza al 1-2%. La pilocarpina inicialmente puede causar irritación local. En las personas, esta irritación va disminuyendo después de 3 días de tratamiento. También puede ocasionar inflamación del tracto uveal, en especial con aplicaciones repetidas, y puede causar hifema. La pilocarpina no debe ser usada en los casos de glaucoma secundario. Con el uso repetido, esta droga puede causar efectos sistémicos (vómitos, diarrea y aumento de la salivación). Para el diagnóstico de la desnervación parasimpática u otras condiciones causadas por lesiones en el par craneano III, se aplica tópicamente una solución de pilocarpina al 2%. Para la queratoconjuntivitis seca neurogénica, se coloca en el alimento (administración oral) una solución de pilocarpina al 2% a la dosis de 2 gotas cada 9 kg de peso, 2 veces por día. La dosis se aumenta a intervalos semanales, hasta que se aprecien signos de toxicidad o se logre el control de los síntomas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Pilocarpina, clorhidrato de (solución oftálmica al 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4% y 6%; también hay soluciones al 8% y 10% y gel al 4% de Alcon): envases de 15 ml y 30 ml; *Isopto Carpine*® (Alcon); *Ocu-Carpine*® (Iomed); *Piloptic*® (Optopics); *Pilostat*® (Bausch y Lomb), genérico; (Rx).

Véase también la monografía Epinefrina, para obtener información sobre los productos con combinaciones a dosis fija de epinefrina y pilocarpina.

YODURO DE ECOTIOFATO

Indicaciones/Farmacología

El yoduro de ecotiofato para solución oftálmica es un inhibidor de la colinesterasa de larga acción para uso tópico, que aumenta el efecto de la acetilcolina liberada en forma endógena en el iris, el músculo ciliar y otras estructuras del ojo inervadas por el parasimpático. Por lo tanto, produce miosis, facilita la salida del humor acuoso, disminuye la presión intraocular y potencia el acomodamiento. El yoduro de ecotiofato para solución oftálmica deprimirá los niveles de colinesterasa tanto plasmáticos como eritrocitarios en la mayoría de los pacientes, después de unas pocas semanas de terapia ocular.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota, 2 veces por día. Está contraindicado en presencia de inflamación uveal activa y en la mayoría de los casos de glaucoma de ángulo cerrado, debido a la posibilidad de aumentar el bloqueo del ángulo. Se puede requerir la suspensión temporaria o permanente de la administración de la droga ante la presentación de irregularidades cardíacas, incontinencia urinaria, diarrea, debilidad muscular o dificultades respiratorias. El ecotiofato debe ser evitado en pacientes con asma, úlceras gástricas, bradicardia, hipotensión, epilepsia u otras condiciones que puedan responder adversamente a los efectos vagotónicos. El carbamato y los pesticidas organofosforados no deben ser usados en pacientes que están recibiendo ecotiofato.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ecotiofato, yoduro de (solución al 0,125%): 5 ml; *Phosfoline Iodide*® (Wyeth); (Rx). Mantenerlo bajo refrigeración. Una vez reconstituido, puede ser almacenado a temperatura ambiente hasta 4 semanas.

Simpaticomiméticos

APRACLONIDINA

Indicaciones/Farmacología

La apraclonidina es un agonista alfa₂-adrenérgico usado para reducir la secreción de humor acuoso. Es un agonista alfa-adrenérgico relativamente selectivo y no tiene actividad significativa como estabilizador de membrana (anestésico local). El inicio de la acción se produce dentro de las 3-5 horas de una dosis única. Parecería ser menos efectivo que la brimonidina en los perros, y es muy potente, lo que causa vómitos y diarrea en felinos y caninos. La apraclonidina reducirá la producción de humor acuoso, pero debe ser combinada con otros agentes para lograr un control adecuado. Ni los beta-bloqueantes ni los agonistas alfa resultan tan efectivos como los inhibidores de la anhidrasa carbónica en la disminución de la producción de humor acuoso.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Solución al 1% aplicada como 1 gota, 2 a 3 veces por día. La apraclonidina debería ser usada con cautela en pacientes con deterioro de la función hepática y renal (ya que un medicamento estructuralmente relacionado -la clonidina- es parcialmente metabolizado en el hígado y su vida media aumenta en forma significativa en las personas con deterioro de la función renal). Curiosamente, en las personas, la concentración al 0,5% tiene más probabilidades de causar efectos adversos cardiovasculares que la solución al 1%. En los pacientes humanos se han observado los siguientes efectos adversos con el uso de apraclonidina oftálmica al 0,5%: reacción alérgica, coordinación anormal, arritmia, asma, blefaritis, blefaroconjuntivitis, conjuntivitis, visión borrosa o alterada, dolor en el pecho, dermatitis por contacto, erosión e infiltrado corneales, sensación de cuerpo extraño, queratitis, queratopatía, depresión, mareo, disnea, edema ocular, palpebral y conjuntival, descarga ocular, edema facial, retracción de los párpados, parestesia o edema periférico; con el empleo de apraclonidina oftálmica al 1%: reacción alérgica, arritmia o inflamación/congestión ocular.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Apraclonidina (solución al 0,5%): 5 ml y 10 ml; 1% *Iopidine*® (Alcon); (Rx). Se vende en un envase plástico oftálmico con 0,1 ml (2 envases por paquete); estos envases están envueltos en papel aluminio como una barrera para evitar la evaporación.

BRIMONIDINA

Indicaciones/Farmacología

La brimonidina es un agonista alfa-adrenérgico. El efecto hipoten-

sor ocular máximo se produce a las 2 horas posadministración. Estudios fluorofotométricos en animales y personas sugieren que el tartrato de brimonidina tiene un mecanismo de acción dual, pues reduce la producción de humor acuoso e incrementa el drenaje uveoescleral. Después de la administración ocular de una solución al 0,1-0,2%, la concentración plasmática máxima ocurre en 0,5-2 horas, y declina con una vida media sistémica de, aproximadamente, 2 horas. En las personas, el metabolismo sistémico de la brimonidina es extenso. Es metabolizada principalmente en el hígado. La excreción urinaria es la principal vía de eliminación de la droga y sus metabolitos. Casi el 87% de una dosis oral marcada con agente radioactivo fue eliminado dentro de las 120 horas, con el 74% en orina.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

La dosis usual es 1 gota en el ojo afectado, 2 veces por día. Los efectos adversos en las personas incluyen: conjuntivitis alérgica, hiperemia conjuntival y prurito ocular, sensación de quemazón, foliculosis conjuntival, hipertensión, desecación oral y disturbios de la visión. La brimonidina parece ser mejor tolerada en los animales que la apraclonidina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Brimonidina (solución al 0,15%): 5 ml, 10 ml y 15 ml; *Alphagan* P^{\otimes} (Allergan); varios genéricos en soluciones al 0,1-0,2%; (Rx). Brimonidina al 0,2% y maleato de timolol al 0,5%: en 5 ml y 10 ml; *Combigan* (Allergan); (Rx).

Antagonistas beta-adrenérgicos

BETAXOLOL, CLORHIDRATO DE

Indicaciones/Farmacología

El clorhidrato de betaxolol es un bloqueante beta₁-adrenérgico específico que reduce la producción de humor acuoso al disminuir la síntesis del AMPc en el cuerpo ciliar. Esta droga es un sustituto apto del timolol y debido a su específica actividad beta₁ podría ser un beta-bloqueante de primera elección para los pacientes con enfermedad respiratoria concurrente. El clorhidrato de levobunolol o el clorhidrato de betaxolol deben ser los beta-bloqueantes de primera elección en pacientes felinos con glaucoma y asma, aunque se debería considerar el uso tópico de un inhibidor de la anhidrasa carbónica, antes de administrar un beta-bloqueante en estos casos. El betaxolol y los otros beta-bloqueantes deberían emplearse con cuidado en los pacientes con enfermedad cardíaca.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Al igual que el maleato de timolol, el clorhidrato de betaxolol es suministrado en solución al 0,5% y 0,25%. Debido a que en los pacientes animales, se observa una mínima reducción de la presión con maleato de timolol en concentraciones inferiores al 0,5%, muchos oftalmólogos veterinarios sólo consideran el uso del producto con clorhidrato de betaxolol al 0,5%. Una gota de este producto instilada 2 veces por día, sola o en combinación con otros medicamentos para glaucoma. Si bien rara vez se han observado problemas en la práctica veterinaria, los beta-bloqueantes oftálmicos deben ser usados con cuidado en pacientes con enferme-

dad broncoconstrictiva o insuficiencia cardíaca congestiva, aunque las propiedades beta₁ selectivas de esta droga en particular tenderían a minimizar estos riesgos para los pacientes con enfermedades pulmonares.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Betaxolol, clorhirato de (solución al 0,5% y 0,25%): envases de 2,5 ml, 5 ml, 10 ml y 15 ml; *Betoptic® y Betoptic-S®* (Alcon); (Rx).

CARTEOLOL, CLORHIDRATO DE

Indicaciones/Farmacología

El clorhidrato de carteolol es un bloqueante beta-adrenérgico inespecífico que reduce la producción de humor acuoso al disminuir la síntesis de AMPc en el cuerpo ciliar. El carteolol es un sustituto apto del maleato de timolol o cualquier otro beta-bloqueante, aunque rara vez se utiliza en la práctica veterinaria. En las personas, se ha observado una reducción similar de la presión intraocular con todos los miembros de esta clase. Los sustitutos son necesarios cuando la aplicación de un producto en particular induce irritación tópica. Tal como ya fue indicado, los agentes betabloqueantes parecen tener particular utilidad para el manejo del glaucoma primario en felinos.

Posologías sugeridas/Precauciones/Advertencias

Una gota, 2 veces por día, de la solución al 1%. Si bien rara vez se han observado problemas en la práctica veterinaria, los beta-bloqueantes oftálmicos deben ser usados con cautela en los pacientes con enfermedad broncoconstrictiva o con insuficiencia cardíaca congestiva.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Carteolol, clorhidrato de (solución al 1%): frascos de 5 ml, 10 ml y 15 ml; Ocupress® (Otsuka America); (Rx).

LEVOBUNOLOL, CLORHIDRATO DE

Indicaciones/Farmacología

El clorhidrato de levobunolol es un beta₁ y beta₂-bloqueante, similar al timolol y el metipranolol, pero sin el potencial de provocar depresión miocárdica o constricción de las vías aéreas, observadas rara vez en medicina veterinaria y sólo en ocasiones en medicina humana. El levobunolol es usado en las personas con glaucoma sensible a los bloqueantes beta-adrenérgicos, pero que sufren efectos colaterales cardíacos o respiratorios asociados con el timolol. El clorhidrato de levobunolol y luego el clorhidrato de carteolol serían beta-bloqueantes apropiados para los pacientes felinos con glaucoma y asma, aunque en estos casos, deberían administrarse, inhibidores de la anhidrasa carbónica antes de emplear un beta-bloqueante.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota, 2 veces por día, de la concentración al 0,5%. Puede desarrollarse miosis en los pacientes veterinarios después de la aplicación de medicación tópica beta-bloqueante antiglaucoma.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Levobunolol, clorhidrato de (solución al 0,25% o 0,5%): frascos de 5 ml, 10 ml y 15 ml; *Betagan*® (Allergan); (Rx).

METIPRANOLOL, CLORHIDRATO DE

Indicaciones/Farmacología

El clorhidrato de metipranolol puede ser usado como sustituto del maleato de timolol (véase antes). El metipranolol es un beta-blo-queante no selectivo, y en los animales reduce la presión intraocular en grado mínimo al disminuir de la síntesis del AMPc en el cuerpo ciliar. Los estudios piloto han sugerido que el metipranolol es tan efectivo como el maleato de timolol, y su costo es bastante más bajo que el de las preparaciones comerciales de timolol, aunque es semejante al de los genéricos. El metipronolol ha sido útil en el manejo del glaucoma primario de ángulo abierto en felinos.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota, 2 veces por día, de la solución al 0,3%. Si bien rara vez se han observado problemas en la práctica veterinaria, los betabloqueantes oftálmicos deberían ser usados con cuidado en los pacientes con enfermedad broncoconstrictiva o insuficiencia cardíaca congestiva.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Metipranolol (solución al 0,3%): frascos de 2 ml, 5 ml y 10 ml; OptiPranolol® (Bausch y Lomb); (Rx).

TIMOLOL, MALEATO DE

Indicaciones/Farmacología

El maleato de timolol es usado principalmente para evitar el desarrollo de un glaucoma primario en el ojo contralateral de un perro al que se le ha diagnosticado glaucoma primario en el otro ojo. Sólo reduce la presión intraocular en 3-10 mm Hg y, por lo tanto, es de mínima utilidad en los pacientes que requieren tratamiento para un glaucoma congestivo agudo primario. El mecanismo de acción del timolol consiste en la disminución de la síntesis del AMPc en el epitelio ciliar no pigmentado, lo que reduce la producción de humor acuoso. También puede causar una ligera miosis en caninos y felinos. El maleato de timolol rara vez se utiliza solo, sino combinado con dorzolamida en solución (*Cosopt*®). Se aconseja tener cuidado con el uso de beta-bloqueantes en gatos con asma concurrente. Como el maleato de timolol está ahora disponible en forma genérica, es el principal beta-bloqueante utilizado en la actualidad.

Posologías sugeridas/Precauciones/Advertencias

Una gota, 2 veces por día, de la solución al 0,5%. La concentración al 0,25% tiene mínima eficacia en los animales y no vale la pena utilizarla. Si bien rara vez se han observado problemas en la práctica veterinaria, los beta-bloqueantes oftálmicos deberían ser usados con precaución en los pacientes con enfermedad broncoconstrictiva o insuficiencia cardíaca congestiva.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Timolol, maleato de (solución al 0,25% -véase dosificación más arriba- y 0,5%): frascos *Ocumeter*® de 2,5 ml, 5 ml, 10 ml y 15 ml; *Timoptic*® (MSD); *Istalol*® (ISTA Pharmaceuticals); genérico; (Rx).

Timolol, maleato de, al 0,5% y dorzolamida al 2% (solución): frascos *Ocumeter*® de 2 ml y 5 ml; *Cosopt*® (MSD); (Rx).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

BRINZOLAMIDA, CLORHIDRATO DE

Indicaciones/Farmacología

La brinzolamida es químicamente similar a la dorzolamida, y reduce la producción de humor acuoso alterando los mecanismos de transporte activo de H+/Na+ asociados con la producción de humor acuoso en las células epiteliales ciliares. Puede ser usado como sustituto de la dorzolamida, y algunos pacientes que exhiben excesiva irritación después de la aplicación de las gotas de dorzolamida toleran mejor la brinzolamida, o viceversa. Los felinos parecen tener particular sensibilidad a la irritación secundaria a la administración tópica de dorzolamida y, a menudo, se puede usar brinzolamida en estos pacientes. Se dispone de datos comparativos que sugieren que la brinzolamida y la dorzolamida tienen la misma efectividad en los animales.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota, 3 veces por día, es el protocolo estándar; ajustarlo en base a la respuesta clínica. Puede también causar picazón en el sitio de aplicación, como la dorzolamida.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Brinzolamida, clorhidrato de (solución al 1%): frascos de 2,5 ml, 5 ml, 10 ml y 15 ml; Azopt® (Alcon); (Rx).

DORZOLAMIDA, CLORHIDRATO DE

Indicaciones/Farmacología

A menudo, la dorzolamida se usa en el ojo contralateral de un perro con diagnóstico de glaucoma primario, a los efectos de prevenir el desarrollo de la enfermedad bilateral. Es también un excelente agente para usar en la mayoría de los glaucomas secundarios en caninos y felinos porque no tiene efecto sobre el tamaño de la pupila. Al igual que los inhibidores de la anhidrasa carbónica relacionados para uso oral (diclorfenamida o *Daranide*®, metazolamida o *Neptazane*®), la dorzolamida disminuye la producción de humor acuoso por parte del epitelio del cuerpo ciliar al alterar el pH y afectar el mecanismo de intercambio de transporte activo H⁺/Na⁺. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica para uso oral causan numerosos efectos colaterales sistémicos, como acidosis metabólica y jadeo, diarrea, vómitos y anorexia, los cuales pueden ser evitados con el uso tópico de los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota, 3 veces por día es el protocolo estándar; ajustarlo según la respuesta clínica. La dorzolamida puede causar picazón en el sitio de aplicación, en particular en los felinos. Aproximadamente el 5-10% de las personas experimentarán irritación con el uso de dorzolamida tópica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Dorzolamida, clorhidrato de (solución al 2%): frascos de 5 ml, 10 ml y 15 ml; *Trusopt*® (Merck); (Rx).

Maleato de timolol al 0,5% y dorzolamida al 2% (en solución): frascos *Ocumeter*® de 5 ml y 10 ml; *Cosopt*® (Merck); (Rx).

Prostaglandinas (uso oftálmico)

LATANOPROST, BIMATOPROST, TRAVOPROST

Indicaciones/Farmacología

Los análogos de las prostaglandinas reducen la presión intraocular aumentando la salida de humor acuoso a través de la vía uveoescleral. El principal mecanismo de drenaje en los animales y las personas es a través del ángulo iridocorneal (denominado "mecanismo de drenaje convencional"). Una alternativa variable según la especie, es el cruce directo a través de la superficie del iris hacia las venas irídicas, lo que explicaría parte del drenaje en las personas y los animales. El caballo parecería tener el mayor porcentaje de drenaje por vía uveoescleral, entre los animales domésticos estudiados. El latanoprost fue la primera droga comercializada de esta clase. Los análogos de las prostaglandinas son una clase excitante de medicamentos tópicos para los pacientes con glaucoma porque incrementan la vía alternativa de drenaje del humor acuoso, lo que parecería más lógico que disminuir la producción o intentar el aumento del drenaje a través de la vía convencional en falla.

El latanoprost es comercializado para un esquema diario de administración en las personas, y los estudios clínicos muestran una reducción de la efectividad cuando se excede una toma diaria. A pesar de estos informes en medicina humana, en muchos perros el tratamiento comienza con 1 aplicación diaria, pero en la medida que progresa el glaucoma, la presión se puede manejar mejor con un esquema de dosificación de 2 veces al día. El tracto uveal canino al parecer metaboliza el latanoprost a una mayor velocidad que el de las personas debido a que la reducción de la presión intraocular es profunda, pero sólo durante 12-15 horas en la mayoría de los perros. El latanoprost proveerá la mayor reducción de la presión en el glaucoma pri-

mario canino, en comparación con cualquier otro fármaco oral o tópico usado como único agente. Es aun más efectivo en combinación con inhibidores de la anhidrasa carbónica de uso oral o tópico. El latanoprost ha sido usado en oftalmología veterinaria para el tratamiento de glaucomas primarios o secundarios en los perros, aunque los veterinarios deben evaluar la posibilidad de una profunda miosis asociada con el uso de este medicamento en casos de glaucoma secundario. No se ha encontrado que sea una droga útil para el manejo del glaucoma en felinos.

El bimatoprost al 0,003% (*Lumigan*®) y el travoprost al 0,004% (*Travatan*®) son similares al latanoprost en lo que se refiere a su mecanismo de acción y sus indicaciones. Dado que el latanoprost no parece ser efectivo para la mayoría de las formas del glaucoma felino, tampoco es probable que estas dos drogas lo sean en estos casos.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Al comienzo, se aplica 1 gota de latanoprost durante las tardes, pero con el progreso del glaucoma, el esquema de administración de 2 veces por día proporcionará una mayor reducción de la presión intraocular. El latanoprost puede causar irritación tópica. Se observa hiperemia conjuntival en la mayoría de los pacientes que usan este medicamento. Una estimulación directa de los melanocitos irídicos da lugar a una excesiva producción de melanina en el iris de las personas que están recibiendo este medicamento, tomándolo de color marrón oscuro. El uso del latanoprost en caninos y felinos se asocia con la presentación de miosis profunda.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Latanoprost (solución al 0,005%): frascos de 2,5 ml; Xalatan® (Pharmacia & Upjohn); (Rx). Conservar en la heladera hasta su uso; una vez abierto, se puede mantener hasta 6 semanas a temperatura ambiente.

Bimatoprost (solución al 0,03%): *Lumigan®* (Allergan); (Rx). Travoprost (solución al 0,004%): *Travatan®* (Alcon); (Rx).

Otros agentes para el tratamiento del glaucoma

EPINEFRINA, TÓPICA

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

La epinefrina (por lo general, en combinación con pilocarpina debido a los efectos midriáticos de la epinefrina) suele ser usada como medida preventiva del glaucoma en el ojo no afectado. Esta droga actúa sobre los receptores alfa y beta-adrenérgicos causando, de esta forma, descongestión conjuntival, midriasis transitoria (en menor medida en los felinos) y disminución de la presión intraocular. Es probable que esta disminución se deba, principalmente, al aumento del drenaje del humor acuoso, pero puede ocurrir una reducción de su producción en forma secundaria a la vasoconstricción.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota, 2-3 veces al día, en el ojo no afectado. La epinefrina puede causar molestia ocular durante la instilación.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Epinefrina, clorhidrato de (solución al 0,25%, 0,5%, 1% y 2%): frascos de 10 ml y 15 ml; *Epifrin*® (Allergan), *Glaucon*® (Alcon); (Rx). Epinefrina, borato de (solución al 0,5%, 1% y 2%): frascos de 7,5 ml; *Eppy/N*® (Pilkington/Barnes-Hind), *Epinal*® (Alcon); (Rx). Epinefrina, bitartrato de, al 1% en combinación con clorhidrato de pilocarpina (solución al 1%, 2%, 3%, 4% y 6%); *E-Pilo-1*®, –2, –3, –4 y –6 (Iolab); *P1 E1*® (Alcon); (Rx).

Midriáticos-Ciclopléjicos-Vasoconstrictores

ATROPINA, SULFATO DE

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

La atropina, cuando es usada en forma tópica en el ojo, actúa por bloqueo de los receptores colinérgicos del músculo esfinteriano del iris y del cuerpo ciliar, lo que causa midriasis (dilatación pupilar) y parálisis de la acomodación (cicloplejía). La atropina controla el dolor secundario a enfermedades corneales y uveales; para maximizar la dilatación pupilar previo a una cirugía intraocular; para dilatar la pupila y evitar el bloqueo pupilar en glaucoma y uveítis. En el perro, la atropina causa midriasis máxima en 1 hora, aproximadamente, y este efecto puede persistir hasta 120 horas. Los gatos también muestran un inicio demorado de la acción y la midriasis puede persistir hasta 144 horas (dependiendo de la dosis). La atropina tiene una acción particularmente prolongada en los equinos y puede perdurar días a semanas.

La atropina puede ser usada en combinación con fenilefrina al 10% para alcanzar midriasis y cicloplejía en casos de uveítis anterior. También puede emplearse en uveítis para "romper" sinequias.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos colaterales

Los ungüentos y las gotas se usan como rutina en los caninos. Por lo general, se emplea una concentración al 1%, pero se pueden necesitar soluciones al 2% en casos graves de uveítis. En los felinos suelen emplearse ungüentos para evitar la hipersalivación asociada con el sabor amargo de este medicamento. La frecuencia de dosificación es variable, dependiendo de la enfermedad tratada y su gravedad. Por lo común, la atropina es administrada a una dosis de 1 gota, 2-3 veces por día o día por medio hasta alcanzar la dilatación pupilar, y posteriormente 1 vez por día para mantener esta respuesta.

La atropina puede precipitar un glaucoma primario congestivo agudo en perros predispuestos a glaucoma primario; no usar en estos casos. La aplicación tópica repetida previo a la cirugía puede producir una intoxicación sistémica con atropina (manía, hipertermia, etc.). Tanto en los felinos (véase párrafo anterior) como en los caninos, puede producirse salivación en respuesta al sabor amargo del producto. La atropina puede también disminuir la producción de lágrimas en los pequeños animales.

La administración muy frecuente de atropina puede inducir cólicos en los equinos de forma secundaria a la absorción sistémica y los efectos parasimpáticos vagales de la atropina. Sin embargo, este efecto es observado en la práctica clínica en muy pocas ocasiones.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Atropina, sulfato de (ungüento oftálmico): 10 mg/g (1%) en pomos con 3,5 g; *Atrophate*® (Schering Plough); (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Atropina, sulfato de (ungüento oftálmico): 5 mg/g (0,5%) y 10 mg/g (1%) en pomos con 3,5 g; varios nombres comerciales y genéricos: (Rx).

Atropina, sulfato de (solución oftálmica al 0,5%, 1% y 2%): frascos goteros de 2 ml, 5 ml y 15 ml; varios nombres comerciales y genéricos; (Rx).

CICLOPENTOLATO

Indicaciones/Farmacología

El ciclopentolato es un anticolinérgico que induce la relajación del esfínter del iris y de los músculos ciliares. Cuando se lo aplica en forma tópica en el ojo causa un efecto ciclopléjico rápido e intenso que es máximo en 15-60 minutos; por lo general, la recuperación ocurre dentro de las 24 horas. Tal efecto tiene un inicio más lento y una mayor duración en los animales que tienen un iris con pigmento oscuro. El ciclopentolato es usado principalmente para producir midriasis con propósitos diagnósticos.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Se instila 1 gota en el ojo, seguida por una segunda gota 5 minutos más tarde, si es necesario. Las gotas deben ser administradas 40-50 minutos antes de efectuar el procedimiento diagnóstico. El ciclopentolato aumenta la presión intraocular y no debe ser usado en animales con glaucoma. Se percibe una ligera picazón con la concentración más alta (1%).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ciclopentolato (solución al 0,5%, 1% y 2%): frascos de 2 ml, 5 ml y 15 ml; *AK-Pentolate*® (Akorn); *Cyclogyl*® (Alcon); genérico; (Rx).

FENILEFRINA, CLORHIDRATO DE

(PARA USO OFTALMICO)

Indicaciones/Farmacología

La fenilefrina es un vasoconstrictor usado para diferenciar la inyección vascular conjuntival (se blanquea con la aplicación de fenilefrina) vs la inyección epiescleral profunda (el blanqueado es incompleto) asociado con uveítis, glaucoma o escleritis. También se emplea previo a la cirugía conjuntival, a los efectos de reducir la hemorragia, y en combinación con atropina antes de las cirugías de catarata o intraoculares que requieran máxima dilatación pupilar. La fenilefrina puede ser utilizada para confirmar el diagnóstico del síndrome de Horner. La dilución de la solución de epine-

frina al 2,5% con solución salina en relación 1:10 produce una solución al 0,25%. Los ojos normales no mostrarán midriasis en respuesta a esta baja concentración de fenilefrina. El síndrome de Horner de 3^{er} orden con una evolución superior a las 2 semanas se asocia con un aumento de la sensibilidad de los receptores y, por lo tanto, se observa una respuesta con la fenilefrina al 0,25%. De esta forma, se confirma el diagnóstico del síndrome de Horner y se puede distinguir si éste es de 2^{do} o 3^{er} orden.

En los caninos, la midriasis máxima persiste durante unas 2 horas y el efecto puede prolongarse hasta 18 horas. La fenilefrina tiene importantes efectos alfa-adrenérgicos (vasoconstrición y dilatador pupilar) y mínimos efectos sobre los receptores beta. Cuando se usa sola, la fenilefrina es ineficaz en los felinos, a menos que sea administrada con otro midriático.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Para el diagnóstico y la clasificación del síndrome de Horner: aplicar una solución al 0,25% (véase sección anterior) en ambos ojos; si hay una respuesta en el ojo miótico, se trata de un síndrome de Horner de 3^{er} orden; si no hay respuesta en 20-30 minutos, aplicar una solución al 2,5% y si esto produce respuesta en ambos ojos, confirma el diagnóstico de síndrome de Horner, probablemente, de 2^{do} orden.

Para el tratamiento del síndrome de Horner: está indicado sólo si el paciente experimenta dificultades visuales debido a la protrusión de la membrana nictitante sobre la pupila; administrar en función de las necesidades individuales, teniendo en cuenta que el producto tiene una duración de efecto promedio de 3-6 horas.

Previo a la cirugía de catarata o intraocular: usar una solución al 2,5% o al 10%, cada 15 minutos, durante 2 horas. Los animales más pequeños (por ej., gatos y perros de menos de 5 kg de peso) son más susceptibles a los efectos sistémicos sobre la presión sanguínea y el ritmo cardíaco que pueden poner en peligro la vida, y el uso prequirúrgico de la fenilefrina en estos pacientes no suele recomendarse. En los animales más grandes, la repetición de la dosis también se asocia con efectos adversos cardiovasculares.

Puede ocurrir molestia local después de la instilación y el uso prolongado puede conducir a la inflamación. En algunas especies (gatos, conejos, humanos) se puede observar opacidad temporaria del estroma, si la droga se usa cuando el epitelio corneal está dañado.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Fenilefrina, clorhidrato de (solución al 0,12%): frascos de 15 ml o 20 ml; genérico; (producto de venta libre).

Fenilefrina, clorhidrato de (solución al 2,5%); frascos de 2 ml, 5 ml y 15 ml; genérico; (Rx).

Fenilefrina, clorhidrato de (solución al 10%): frascos de 1 ml, 2 ml, 5 ml o 15 ml; *Neo-Synephrine*® (Sanofi Winthrop), genérico; (Rx).

TROPICAMIDA

Indicaciones/Farmacología

La tropicamida, al igual que la atropina, causa midriasis y cicloplejía, pero tiene una mayor actividad midriática que ciclopléjica. La tropicamida tiene un inicio de acción más rápido (midriasis máxima en 15-30 minutos) y una duración de acción más corta (las pupilas retornan a lo normal en 6-12 horas en la mayoría de los animales) que la atropina, por lo tanto, es más útil para el examen del fondo ocular. En los perros, la presión intraocular no parece ser afectada por la tropicamida. Esta droga también está indicada después de la extracción de cataratas para prevenir la formación de sinequias asociadas con el uso de la atropina posterior a esta cirugía. Como la vida media de la tropicamida es más corta que la de la atropina, esto permite una contracción irídica que impide la formación de sinequias.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una o dos aplicaciones en el ojo, antes del examen. Después de la cirugía de catarata: aplicar 2-3 veces por día, para mantener las pupilas en constante cambio de tamaño y así reducir la formación de sinequias asociadas con la dilatación pupilar prolongada (como la producida por la atropina).

La tropicamida es menos efectiva para el control del dolor (cicloplejía) que la atropina.

La tropicamida puede causar salivación, en particular en los gatos, y puede también provocar una sensación de picazón cuando es aplicada. Puede precipitar un glaucoma congestivo agudo en los pacientes predispuestos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tropicamida (solución al 0,5% y 1%): frascos de 2 ml y 15 ml; *Mydriacyl*® (Alcon), *Opticyl*® (Optopics), *Tropicacyl*® (akorn), genérico; (Rx).

Antiinflamatorios/Analgésicos para uso oftálmico

Estabilizantes de mastocitos, antihistamínicos y descongestivos

CROMOLÍN SÓDICO

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

El cromolín sódico es un estabilizante de mastocitos que bloquea la liberación de histamina y sustancia de reacción lenta de la anafilaxis desde los mastocitos, luego del reconocimiento de los antígenos. Similar a la lodoxamina-trometamina, el cromolín sódico no tiene propiedades vasoconstrictoras, antihistamínicas, inhibidoras de la ciclooxigenasa ni antiinflamatorias de otro tipo. Los estabilizadores de mastocitos son más útiles en los animales que padecen conjuntivitis alérgica.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Para el alivio de la alergia estacional, 1 gota, 2-6 veces por día. Se percibe una sensación de picazón en un bajo porcentaje de las personas que usan este producto.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cromolín sódico (solución al 4%): frascos de 2,5 ml y 10 ml; *Crolom*® (Bausch y Lomb); (Rx).

LODOXAMINA TROMETAMINA

Indicaciones/Farmacología

La lodoxamina trometamina es un estabilizador de mastocitos que inhibe las respuestas de hipersensibilidad tipo I al impedir la liberación de histamina mediada por antígenos. La lodoxamina estabiliza los mastocitos bloqueando la entrada de calcio en la célula que reconoce el antígeno, de manera que impide la liberación de histamina. La lodoxamina no tiene propiedades intrínsecas vasoconstrictoras, antihistamínicas, inhibidoras de la ciclooxigenasa ni antiinflamatorias de otro tipo. Es usada en las personas para el manejo de la conjuntivitis asociada con la alergia estacional y otros desórdenes mediados por la histamina. En medicina veterinaria, la lodoxamina trometamina ha sido usada en equinos y pequeños animales con sospecha de conjuntivitis alérgica.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Previo a la cirugía: 1 gota, 2-4 veces por día. Su aplicación provoca una sensación de picazón en un bajo porcentaje de personas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Lodoxamina trometamina al 0,1%: frascos de 10 ml; Alomide® (Alcon); (Rx).

OLOPATADINA, CLORHIDRATO DE

Indicaciones/Farmacología

El clorhidrato de olopatadina es un antagonista selectivo de los receptores H_1 e inhibidor de la liberación de histamina desde los mastocitos. Es comercializado en formulaciones tópicas para aliviar los síntomas de la conjuntivitis alérgica en las personas, y se piensa que es seguro su empleo en niños a partir de los 3 años de edad. La olopatadina aplicada por vía tópica en las personas tiene muy poca absorción sistémica. Fue detectada en la leche de ratas en lactancia después de la aplicación tópica, y es probable que su uso deba ser evitado en los animales preñados o en lactancia.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

La olopatadina en gotas oftálmicas es aplicada según necesidad en las personas para el alivio de la picazón asociada con la alergia estacional. Puede ser usada en caninos, en un esquema de 2-3 veces por día para la conjuntivitis alérgica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Olopatadina, clorhidrato de (solución al 0,1%): Patanol® (Alcon); (Rx).

Antiinflamatorios no esteroides

BROMFENAC

Indicaciones/Farmacología

El bromfenac es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) en virtud de su capacidad para bloquear la síntesis de prostaglandinas por inhibición de las ciclooxigenasas 1 y 2. Está indicado para el tratamiento de la inflamación posquirúrgica en los pacientes sometidos a la extracción de cataratas.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota, 2 veces por día. El bromfenac está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes presentes en la formulación. La solución oftálmica contiene sulfito de sodio, un compuesto que se sabe produce reacciones alérgicas, en especial en pacientes asmáticos. Se debe tener cuidado cuando se utiliza esta droga en animales con sensibilidad previa a otros AINE, ya que puede haber reacción cruzada. Ha habido informes referidos a que la aplicación ocular de AINE, en conjunción con una cirugía ocular, puede causar un aumento el sangrado en los tejidos oculares (incluyendo el desarrollo de hipema), debido a la interferencia con la agregación plaquetaria. Todos los AINE tópicos pueden enlentecer o demorar la cicatrización. El uso concomitante con esteroides tópicos puede aumentar la posibilidad de demora de la cicatrización. El uso tópico de AINE puede producir queratitis debido a disrupción de la lámina epitelial, adelgazamiento corneal y erosión o perforación de la córnea. El uso de bromfenac debe ser suspendido de inmediato en los pacientes que exhiben evidencia de ruptura del epitelio corneal. La experiencia con el uso tópico de AINE sugiere que la administración durante más de 24 horas antes de una cirugía, o su empleo durante más de 14 días después de un procedimiento quirúrgico puede aumentar el riesgo de presentación de efectos adversos en la córnea. El bromfenac debe ser usado con cuidado en los pacientes con tendencias hemorrágicas conocidas o en los que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Los efectos adversos descritos con más frecuencia después del uso del bromfenac incluyen: sensaciones anormales en el ojo, hiperemia conjuntival, irritación ocular (incluyendo sensación de quemadura o de picazón/pinchazos), dolor ocular, prurito ocular, enrojecimiento ocular, dolor de cabeza e iritis. Estos eventos han ocurrido en el 2-7% de las personas que recibieron el medicamento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Bromfenac (solución al 0,09%): frascos de 7,5 ml y 10 ml; *Xibrom*® (ISTA Pharmaceuticals) (Rx). Almacenar a temperatura ambiente.

DICLOFENAC SÓDICO

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

El diclofenac sódico es un ácido fenilacético que inhibe a la cicloo-

xigenasa, bloqueando la síntesis de prostaglandinas. La solución para uso tópico de diclofenac reduce la inflamación posterior a la extracción de cataratas en las personas, y contrarresta la fotofobia en los pacientes humanos que han sido sometidas a cirugía refractiva de córnea. En medicina veterinaria, el diclofenac sódico es usado para el tratamiento de la uveítis poscirugía o en otros casos de uveítis, en especial cuando se sospecha una infección corneal, o en los pacientes diabéticos en quienes la regulación de insulina podría ser alterada por la captación sistémica de los corticosteroides de uso tópico. El diclofenac puede ser combinado con corticosteroides tópicos para un mejor control de la uveítis en los animales en los que tal afección es grave.

Posologias sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Previo a la cirugía: 1 gota, por 4 aplicaciones a intervalos de 20 minutos. Posterior a la cirugía de catarata o para el tratamiento de la uveítis: 1 gota, 4 veces por día. Hay que tener cuidado cuando se aplica cualquier antiinflamatorio sobre la córnea en presencia de infección estromal corneal, debido al papel positivo que juega la inflamación en la respuesta inmune a la invasión microbiana de los tejidos. Se observa una sensación de picazón en el 15% de las personas que reciben este medicamento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Diclofenac sódico (solución al 0,1%): frascos de 2,5 ml y 5 ml; *Voltaren*® (Novartis); (Rx).

FLURBIPROFENO SÓDICO

Indicaciones/Farmacología

El flurbiprofeno es un antiinflamatorio no esteroide que probablemente actúe inhibiendo al sistema enzimático de la ciclooxigenasa, de manera que reduce la biosíntesis de las prostaglandinas. Estas últimas, pueden mediar ciertas formas de inflamación ocular. También pueden alterar la barrera sangre:humor acuoso, causar vasodilatación, incrementar la presión intraocular, provocar leucocitosis, y aumentar la permeabilidad vascular. Además pueden provocar la constricción del esfínter irídico (miosis) por una vía independiente a los mecanismos colinérgicos. El flurbiprofeno puede inhibir esta miosis y también puede ser útil en el manejo de la inflamación uveal (por lo general, como agregado a corticosteroides de uso tópico).

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Previo a la cirugía: 1 gota, por 4 aplicaciones a intervalos de 20 minutos.

Debido a que el flurbiprofeno puede ser tan inmunosupresor como los corticosteroides usados por vía tópica, no debería emplearse en los pacientes con úlceras corneales infectadas. Al bloquear la síntesis de las prostaglandinas, los metabolitos del ácido araquidónico pueden ser conducidos hacia la vía de los leucotrienos y este efecto puede provocar un aumento transitorio de la presión intraocular, comúnmente observado después de la cirugía intraocular. Los picos de aumento de presión intraocular después de la cirugía de catarata han sido objeto de muchos estudios en los años recientes y, a partir de ellos, se ha dejado de usar el flurbiprofeno antes de tal procedimiento quirúrgico.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Flurbiprofeno sódico (solución al 0,03%): frascos de 2,5 ml, 5 ml y 10 ml; *Ocufen*® (Allergan); genérico; (Rx).

KETOROLAC TROMETAMINA

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

El ketorolac trometamina es un antiinflamatorio no esteroide pirrolol-pirrol que inhibe al formación de prostaglandinas. Estas últimas, median la inflamación dentro del ojo al alterar la barrera sangre:humor acuoso, induciendo vasodilatación y aumentando la presión intraocular. También pueden causar la contracción del esfínter irídico (miosis) por una vía independiente a los mecanismos colinérgicos. El ketorolac trometamina es comercializado para su uso antes de la cirugía de catarata en pacientes humanos (para impedir la miosis durante la cirugía), y para el control de la inflamación posquirúrgica, en especial después de la extracción de cataratas. También está aprobado para el manejo de la conjuntivitis asociada con la alergia estacional en las personas. En medicina veterinaria, el ketorolac trometamina es principalmente utilizado para el control de la uveítis quirúrgica o no quirúrgica, en particular en los casos con infección bacteriana o ulceración corneal concomitante, en cuyo caso los corticosteroides están contraindicados. Se emplea además, en los pacientes diabéticos, sobre todo en los de pequeña talla, en los que la absorción sistémica de corticosteroides administrados por vía tópica podría tener efectos adversos. Los agentes no esteroides como el ketorolac trometamina pueden ser combinados con esteroides de aplicación tópica en los pacientes con grave inflamación uveal.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Previo a la cirugía: 1 gota, por 4 aplicaciones a intervalos de 20 minutos. Después de la cirugía de catarata, para el tratamiento de la uveítis o el manejo de la conjuntivitis alérgica: 1 gota, 4 veces por día.

El fabricante indica que el ketorolac trometamina no favorece la diseminación de las infecciones corneales fúngicas, virales o bacterianas preexistentes. No induce la elevación posquirúrica de la presión, más allá de lo que suele observarse posterior a la cirugía de catarata en personas y animales.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ketorolac trometamina (solución al 0,5%): frascos con 3 ml, 5 ml y 10 ml; *Acular*® (Allergan); (Rx).

NEPAFENAC

Indicaciones/Farmacología

El nepafenac es una prodroga antiinflamatoria y analgésica no esteroide. Después de la administración tópica ocular, el nepafenac

penetra en la córnea y es convertido a amfenac (un antiinflamatorio no esteroide) por las hidrolasas presentes en el tejido ocular. Se piensa que el amfenac inhibe la acción de la sintasa prostaglandina (ciclooxigenasa), una enzima requerida para la producción de prostaglandinas. El nepafenac está indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con la cirugía de catarata.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota, 3 veces por día. Agitar bien antes de usar.

El nepafenac está contraindicado en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la formulación o a otros AINE. Hay que tener cuidado cuando se utiliza bronfenac en pacientes que han tenido una reacción de sensibilidad a otro AINE, ya que pueden ocurrir reacciones cruzadas.

Se ha informado que la aplicación tópica ocular de AINE puede causar aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo el desarrollo de hipema) en asociación con la cirugía ocular, debido a la interferencia con la agregación plaquetaria. Todos los AINE aplicados por vía tópica ocular pueden enlentecer o demorar la cicatrización. El uso concomitante con esteroides tópicos puede aumentar la posibilidad de demora de la cicatrización. El uso tópico de AINE puede provocar queratitis debido a ruptura epitelial, adelgazamiento y erosión corneal, ulceración o perforación de la córnea. El uso de nepafenac debe ser suspendido de inmediato si los pacientes exhiben evidencia de ruptura epitelial corneal. La experiencia con el uso tópico de AINE sugiere que su administración durante más de 24 horas previo a la cirugía, o por más de 14 días posteriores a ella, puede aumentar el riesgo de presentación de efectos adversos en la córnea. El nepafenac debe ser usado con cuidado en aquellos pacientes con tendencias hemorrágicas conocidas, o en quienes están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. En estudios clínicos controlados, las reacciones adversas oculares descritas con mayor frecuencia luego de una cirugía de catarata fueron opacidad capsular, disminución de la agudeza visual, sensación de cuerpo extraño, aumento de la presión intraocular, y sensación pegajosa. Estos eventos ocurrieron en el 5-10% de los pacientes. Otros efectos adversos oculares que ocurrieron con una incidencia de 1-5% incluyeron: edema conjuntival, edema corneal, ojo seco, formación de costras en el borde palpebral, molestia, hiperemia, dolor, prurito, fotofobia, lagrimeo y desprendimiento vítreo. Algunos de estos efectos pueden ser consecuencia del mismo procedimiento quirúrgico. Los efectos adversos no oculares descritos con una incidencia del 1-4% incluyeron: dolor de cabeza, hipertensión, náuseas/vómitos y sinusitis. La suspensión oftálmica con nepafenac puede ser administrada junto con otros medicamentos tópicos oftálmicos, tales como beta-bloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica, alfa-agonistas, ciclopléjicos y midriáticos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nepafenac (suspensión oftálmica al 0,1%): 3 ml; Nevanac® (Alcon); (Rx). Agitar bien antes de usar; mantener a temperatura ambiente.

SUPROFENO

Indicaciones/Farmacología

El suprofeno es un antiinflamatorio no esteroide similar al flurbi-

profeno. Ambos son ácidos fenilalcanoicos e inhiben las enzimas ciclooxigenasa responsables de la conversión del ácido araquidónico de la membrana celular en varias prostaglandinas. Estas prostaglandinas median ciertos aspectos de la inflamación ocular, incluyendo la disrupción de la barrera sangre:humor acuoso, la vasodilatación uveal, el aumento de la presión intraocular y la filtración de leucocitos y proteínas desde los vasos uveales hacia el humor acuoso. Las prostaglandinas causan la contracción de esfínter irídico (miosis) por vías independientes a los mecanismos colinérgicos. El suprofeno puede inhibir esta miosis y también puede ser útil en el manejo de la inflamación uveal (por lo general, como agregado a esteroides tópicos).

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Previo a la cirugía: 1 gota, por 4 aplicaciones a intervalos de 20 minutos.

Debido a que el suprofeno puede ser tan inmunosupresor como los corticosteroides tópicos, no debería ser usado en los pacientes con úlceras corneales bacterianas. Por medio del bloqueo de la síntesis de las prostaglandinas, los metabolitos del ácido araquidónico pueden ser desviados hacia la vía de los leucotrienos, y este efecto puede resultar en un aumento transitorio de la presión intraocular, comúnmente observado después de la cirugía intraocular. Los picos de presión posquirúrgicos que se manifiestan después de la cirugía intraocular han sido sujeto de muchos estudios en los años recientes y, después de ellos, hay una tendencia general a no usar el suprofeno previo a la cirugía de catarata.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Suprofeno sódico (solución al 1%): frascos de 2,5 ml; *Profenal*® (Alcon); (Rx).

Antiinflamatorios esteroides

CORTICOSTEROIDES

(USO OFTÁLMICO TÓPICO)

PREDNISOLONA, ACETATO DE DEXAMETASONA LOTEPREDNOL, ETABONATO DE

(véase también Combinaciones de antibióticos y corticosteroides)

Indicaciones/Posologías/Precauciones

La administración tópica de corticosteroides es usada para el tratamiento de enfermedades del ojo que involucran a la conjuntiva, la esclerótica, la córnea y la cámara anterior. La penetración de los corticosteroides aplicados por vía tópica en los párpados es escasa, así como también la llegada hacia el segmento posterior del ojo. Las afecciones que responden a los corticosteroides y se sitúan en estas áreas suelen ser manejadas por medio de la administración sistémica de estos agentes (con medicación tópica adyuvante o sin ella).

La conjuntivitis en los animales a menudo es tratada en forma sintomática, en particular cuando la condición se presenta por primera vez, en algún paciente en particular. En el perro y el caballo, la conjuntivitis es tratada en un comienzo con antibióticos solos o asociados con hidrocortisona o dexametasona. Las conjuntivitis alérgica y eosinofilica rara vez son diagnosticadas en los gatos. La aplicación tópica de corticosteroides no debería ser usada para el tratamiento de la conjuntivitis felina. El herpesvirus es el patógeno conjuntival más común en los gatos y la aplicación tópica de corticosteroides puede inducir la prolongación de la enfermedad, la dependencia de esteroides y la presentación de complicaciones corneales que incluyen queratitis ulcerativa y/o la formación de secuestro corneal.

Los cuadros inflamatorios de la esclerótica y la epiesclerótica canina incluyen: epiescleritis, escleritis, epiescleroqueratitis nodular granulomatosa, granuloma del Collie y otros. La potencia y la penetración de los corticosteroides son importantes en el manejo de estas situaciones. El fosfato sódico de dexametasona en ungüento es empleado con frecuencia; su relativamente reducida penetración de las túnicas fibrosas oculares, comparada con la de la suspensión oftálmica de acetato de prednisolona al 1%, se debe al mayor tiempo de contacto del ungüento y a la potencia superior de la dexametasona (30 veces respecto a la cortisona) en relación con la de la prednisolona (4-5 veces la potencia de la cortisona). Los productos con dexametasona sola (sin antibióticos) cada vez son más escasos en el mercado y, debido a razones de disponibilidad, la dexametasona suele ser usada en combinación con un antibiótico. A menudo, la frecuencia inicial de administración es 4 veces por día, con reducción gradual de la dosis, según respuesta clínica. El tratamiento tópico, en general, es usado posterior a la invección subconjuntival de corticosteroides en la lesión o junto a ella (si es focal). No suele ser necesario el uso sistémico de esteroides.

Los cuadros inflamatorios no ulcerativos de la córnea en los animales incluyen la queratitis superficial crónica (pannus) del Ovejero alemán y otras razas, la queratitis eosinofílica del gato y ciertas queratopatías, a menudo mal comprendidas, del caballo (incluyendo la queratitis relacionada con Onchocerca). El pannus del Ovejero alemán puede tratarse mejor con ciclosporina en solución o ungüento oftálmico, en un comienzo, con el uso concurrente de esteroides o sin ellos, seguido por el manejo a largo plazo sólo con ciclosporina (véase Ciclosporina oftálmica). La queratitis eosinofilica es tratada, en la mayoría de los casos, con corticosteroides dados por vía subconjuntival, junto con dexametasona oftálmica en ungüento o solución para uso tópico al 0,1%, o acetato de prednisolona al 1% en suspensión oftálmica, 4 veces por día, disminuyendo la frecuencia de administración, según la respuesta clínica. Investigaciones recientes revelan que la queratitis eosinofilica puede ser una respuesta inmune inusual a un herpesvirus felino latente en el estroma corneal, lo cual pone en duda el valor de la administración tópica de esteroides en el manejo de una enfermedad de etiología infecciosa. A pesar de la nueva información respecto a las posibles causas de la queratitis eosinofílica en el gato, la enfermedad continúa siendo manejada, en la mayoría de los casos, por medio de corticoterapia tópica infrecuente. Las queratopatías no ulcerativas inmunomediadas y/o parasitarias del caballo son tratadas con dexametasona al 0,1% en ungüento 4 veces por día, reduciendo gradualmente la frecuencia de dosificación, según la respuesta clínica.

Los corticosteroides también son usados para el manejo de la enfermedad uveal anterior inflamatoria en los animales de companía. En ellos, el acetato de prednisolona al 1% en suspensión oftálmica, en general, se emplea con este propósito debido a su mayor penetración hacia el segmento anterior del ojo, en comparación con los productos con dexametasona. La frecuencia de administración depende de la gravedad del cuadro. La uveítis anterior grave puede ser tratada con corticosteroides por vía subconjuntival, en combinación con corticosteroides tópicos a intervalos de 1 hora, con revaluación del cuadro a las 24 horas de haber comenzado el tratamiento. Una uveítis moderada a leve, y aquella encontrada después de una cirugía del segmento anterior son tratadas, a menudo, con una frecuencia de administración inicial de 4 veces por día, para luego ir disminuyendo la dosis en forma gradual, según sea la respuesta clínica. La uveítis anterior en los animales se asocia, en general, con infecciones sistémicas subyacentes o con cuadros neoplásicos. Se aconseja a los veterinarios evaluar al paciente por infecciones generalizadas o cuadros neoplásicos, antes o junto con el tratamiento antiinflamatorio con corticosteroides, en particular si el cuadro indica la administración sistémica de estos agentes en combinación con una terapia tópica y subconjuntival. La uveítis también ha sido tratada con éxito por medio de la inyección subconjuntival de acetonida de triamcinolona. Debido a que el producto inyectable con triamcinolona disponible en comercios es preservado con alcohol bencílico, los oftalmólogos veterinarios centrifugan la triamcinolona inyectable y remueven el vehículo sobrenadante que contiene al alcohol. Luego, se emplea un volumen igual de cloruro de sodio invectable libre de conservantes para reconstituir la triamcinolona remanente, y así obtener una formulación aceptable para inyección subconjuntival. En los caballos, la uveítis suele ser tratada con acetato de prednisolona al 1% en suspensión oftálmica o con dexametasona al 0,1% en ungüento. Muchos veterinarios prefieren usar el ungüento debido a los mayores tiempos de contacto y potencia, y la logística relacionada con la frecuencia de administración en esta especie. El acetato de prednisolona al 1% puede ser pasado a través de un catéter de lavado subpalpebral muy frecuentemente, para el tratamiento de los pacientes equinos con uveítis anterior, cuando esto sea necesario.

Pred Forte®, Econopred Plus® o el acetato de prednisolona al 1% en suspensión oftálmica son los productos con prednisolona más usados por los oftalmólogos veterinarios. Hay pocas indicaciones para el Econopred® o el Pred Mild® en oftalmología veterinaria.

Los cuadros inflamatorios del segmento posterior requieren tratamiento sistémico, debido a la escasa penetración de los agentes aplicados en forma tópica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Prednisolona, acetato de (en gotas): suspensión al 0,12%: *Pred Mild*® (Allergan); suspensión al 0,125%: *Econopred*® (Alcon); suspensión al 1%: *Econopred Plus*® (Alcon); *Pred Forte*® (Allergan), genérico; (Rx).

Prednisolona, fosfato sódico de (en gotas): solución al 0,125% y al 1%; (varios); (Rx).

Prednisolona al 0,25% y atropina al 1% (en gotas): frascos de 5 ml; Mydrapred® (Alcon); (Rx).

Loteprednol, etabonato de (suspensión oftálmica al 0,2%): 5 ml y 10 ml; *Alrex*® (Bausch y Lomb); (Rx). Agitar bien y almacenar a temperatura ambiente. No congelar.

También disponibles: fluorometolona o medrisona en gotas.

Otras vías de administración: los corticosteroides administrados por vía sistémica (por lo general, la oral) pueden estar indicados en los cuadros inflamatorios oculares no infecciosos y después de la cirugía ocular. Los esteroides subconjuntivales son útiles en las enfermedades inflamatorias del segmento anterior y después

de la cirugía de catarata y la cirugía intraocular por glaucoma. Los esteroides subconjuntivales pueden ser absorbidos hacia la circulación sistémica y deben ser usados con cuidado en los pacientes con endocrinopatías (por ej., diabetes mellitus) o enfermedades infecciosas. Aun la aplicación tópica frecuente de esteroides en los pequeños animales de menos de 20 kg puede causar dificultades en la regulación de la diabetes mellitus y, una vez suprimida la respuesta inflamatoria máxima, se debería considerar el uso de antiinflamatorios no esteroides para el tratamiento de mantenimiento.

Analgésicos oftálmicos (para uso tópico)

MORFINA, SULFATO DE (PARA USO TÓPICO)

Indicaciones/Farmacología

Un estudio reciente mostró que el uso tópico de sulfato de morfina al 1% en solución en perros con úlcera corneal proporciona analgesia y no interfiere con la cicatrización normal de la herida. En la córnea normal canina se han identificado receptores mu y delta, aunque los primeros están sólo en una muy pequeña cantidad. Los perros tratados con sulfato de morfina al 1% en solución tópica tuvieron mucho menos blefaroespasmo y lecturas estesiométricas más bajas que aquellos del grupo control. El sulfato de morfina es una sustancia controlada clase II.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota de sulfato de morfina al 1% en solución en el ojo afectado, 3 veces por día. No se deben usar las soluciones de morfina con conservantes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Se puede preparar, en forma magistral una solución oftálmica con sulfato de atropina al 1% a partir de la solución inyectable al 2,5% libre de conservantes, la cual se diluye con solución salina estéril, manteniendo una apropiada técnica aséptica.

NALBUFINA (PARA USO TÓPICO)

Indicaciones/Farmacología

Una revisión de la literatura revela que las soluciones de nalbufina para uso tópico fueron usadas en la práctica clínica para proveer analgesia y reducir el dolor oftálmico en las personas allá por 1983. El clorhidrato de nalbufina es un potente analgésico. Su potencia analgésica es esencialmente equivalente a la de la morfina (sobre una base en mg). Los estudios mostraron que el clorhidrato de nalbufina se une a los receptores mu, kappa y delta, pero no a los sigma. El clorhidrato de nalbufina es principalmente un analgésico agonista kappa/antagonista parcial mu. Por sí mismo tiene una potente actividad antagonista opioide a dosis iguales o inferiores a sus dosis analgésicas. Cuando se administra después o al

mismo tiempo que un analgésico agonista opioide mu (por ej., morfina, oximorfona, fentanilo), el clorhidrato de nalbufina puede revertir o bloquear en forma parcial la actividad analgésica agonista mu inducida por opioides. El clorhidrato de nalbufina puede precipitar un síndrome de abstinencia en pacientes con dependencia a los opioides. Debe ser usado con cautela en los pacientes que han estado recibiendo un agonista mu con base regular. No está comercialmente disponible para uso oftálmico, pero se puede preparar como un compuesto magistral.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una gota, 2 a 6 veces por día, según sea necesario, para el dolor corneal. No usar junto con morfina tópica, ya que la nalbufina revertirá los efectos de la morfina en los receptores mu.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nalbufina inyectable, 10 mg/ml (1%): puede ser usada como solución oftálmica. Una solución oftálmica de nalbufina al 1% puede también prepararse con nalbufina inyectable (20 mg/ml) diluida 1:1 con solución salina estéril, manteniendo una técnica estrictamente aséptica.

Tratamiento antimicrobiano oftálmico

Antibióticos solos o en combinación

Indicaciones/Farmacologia: consideraciones sobre su uso general

La administración tópica de antibióticos es comúnmente utilizada para el tratamiento de la conjuntivitis y la queratitis ulcerativa complicadas por infecciones bacterianas del estroma corneal. Estos agentes son también utilizados para prevenir infecciones posterior a la cirugía de los párpados, conjuntiva, córnea o del segmento anterior. La conjuntivitis en los animales es una entidad clínica común. Debido a que, en la mayoría de los casos, la condición no entorpece la visión, suele ser tratada en forma sintomática con agentes antibióticos solos o en combinación con esteroides tópicos (véase Combinaciones de antibióticos y corticosteroides). La conjuntivitis es un diagnóstico por exclusión en los animales, al descartar otras causas de malestar y descarga oculares, que incluyen uveítis anterior, glaucoma y enfermedad inflamatoria de la esclerótica, epiesclerótica y córnea. Los productos con triple antibiótico (neomicina, bacitracina y polimixina B) se emplean con frecuencia para este propósito, con o sin hidrocortisona, debido a que estas drogas no se usan por vía sistémica y porque la combinación tiene un amplio espectro de actividad. En los caninos, el triple antibiótico es usado, por lo general, 4 veces por día durante 1 a 2 semanas para la conjuntivitis. Los casos crónicos o recurrentes de conjuntivitis indicarían la realización de una mayor evaluación diagnóstica para determinar la causa subyacente. El ungüento oftálmico con oxitetraciclina se emplea, la mayoría de las veces, 4 veces por día en los felinos para la conjuntivitis inespecífica o sin diagnóstico definitivo; sin embargo, se ha registrado anafilaxis por la polimixina B con el producto comercializado (Terramycin®). La razón para el tratamiento tópico es la eficacia de la tetraciclina para la Chlamydia spp y Mycoplasma spp, dos agentes infecciosos descritos como causa de conjuntivitis en los gatos. La evidencia experimental sugiere que los felinos no eliminarán los organismos de Chlamydia spp latentes en los pasajes nasal y gastrointestinal, a menos que sean tratados por vía sistémica con doxiciclina a 25 mg 2 veces por día por vía oral durante 3 semanas. La evidencia experimental también muestra que es probable que las formulaciones sólidas de doxiciclina se alojen en el esófago de los gatos, provocando erosiones esofágicas y los posteriores estrechamientos. En consecuencia, las formulaciones líquidas de doxiciclina deben ser usadas cuando se está tratando a esta especie. Debido a que los felinos pueden portar en forma latente el microorganismo, se recomienda tratar a todos aquellos que viven en la casa cuando se diagnostica una conjuntivitis por Chlamydia en uno o más gatos. Los antibióticos con corticoides no deben ser usados para el tratamiento de la conjuntivitis en estos animales. La mayoría de los casos se relacionan con infecciones primarias o recurrentes con herpesvirus felino, y evidencias recientes indican que el uso tópico o sistémico de esteroides podría prolongar la duración de la infección viral y producir complicaciones corneales en casos en los que sólo se trataba de una infección conjuntival. Los oftalmólogos veterinarios toman cada vez con mayor preocupación los informes esporádicos de gatos que desarrollan un shock anafiláctico y muerte posterior a la administración del ungüento antibiótico triple sobre sus ojos. Se presume que esta rara reacción idiosincrática es el resultado de la irritación tópica por neomicina y la liberación masiva de histamina. Debido a que esta reacción anafiláctica es a menudo fatal, muchos oftalmólogos veterinarios no usan productos con neomicina en los felinos. El compuesto antibiótico triple, con o sin hidromorfona, suele ser usado para el tratamiento de la conjuntivitis en los equinos.

La antibioticoterapia para las enfermedades corneales varía desde un procedimiento profiláctico para prevenir la infección hasta el tratamiento de una infección corneal ya establecida. Después de ocurrido un daño superficial agudo en la córnea del canino o el equino, el tratamiento con el antibiótico triple en ungüento o en gotas, 4 veces por día, suele ser suficiente para prevenir la infección bacteriana del estroma corneal. Debido a la posibilidad de reacciones anafilácticas en los gatos, la gentamicina se ha transformado en el antibiótico de primera elección para la prevención de las infecciones microbianas después de una lesión o una cirugía en los felinos. Se indica volver a evaluar al paciente 24-48 horas después de ocurrida la lesión. El edema progresivo, el dolor y la opacificación de la córnea (infiltrado celular) sugieren que el protocolo antibiótico (agente elegido y frecuencia de administración) ha fallado para la prevención de la infección bacteriana.

Por lo general, el tratamiento médico profiláctico posquirúrgico involucra el antibiótico triple (excepto en los felinos en los que la gentamicina es la usada en la mayoría de los casos) debido a su amplio espectro y a que no son agentes usados por vía sistémica. Se recomienda la administración 4 veces por día. Después de la cirugía de los párpados, conjuntiva o córnea, suelen utilizarse los ungüentos. Las gotas suelen emplearse después de cirugías de la córnea o del segmento anterior. La infección bacteriana de la cámara anterior es poco frecuente. La endoftalmitis bacteriana conlleva un mal pronóstico para salvar la visión o al globo ocular en los animales y, por lo general, suele ser manejada quirúrgicamente en las personas. Algunas veces, se emplea gentamicina para la profilaxis en los equinos, debido al mayor número de microoganismos gramnegativos en el ambiente ocular de esta especie. La tobramicina y las quinolonas no deben ser consideradas para el tratamiento profiláctico después de una cirugía realizada bajo condiciones de esterilidad.

CIPROFLOXACINA GATIFLOXACINA LEVOFLOXACINA MOXIFLOXACINA NORFLOXACINA OFLOXACINA

(TODOS PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

Estas fluoroquinolonas oftálmicas son principalmente útiles para las infecciones corneales por gramnegativos ya establecidas. No se recomiendan para uso profiláctico previo o posterior a una cirugía. Véanse las monografías principales Enrofloxacina o Ciprofloxacina para obtener información adicional.

Los veterinarios deben ser muy precavidos respecto del desarrollo de neurotoxicidad retinal con el anteriormente recomendado uso sistémico de enrofloxacina en los felinos. No hay informes, al momento de escribir esta monografía, sobre toxicidad retinal en felinos que recibieron fluoroquinolonas oftálmicas tópicas.

Precauciones/Efectos adversos

La ciproloxacina puede causar precipitados cristalinos o costras en la porción superficial de los defectos corneales. Otros posibles efectos adversos de las quinolonas incluyen: hiperemia conjuntival, mal gusto en la boca, sensación de cuerpo extraño, fotofobia, edema de párpado, queratitis y náusea. Se ha registrado el desarrollo de reacciones alérgicas con el uso de quinolonas en preparaciones oftálmicas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ciprofloxacina (gotas): 3 mg/ml en frascos de 2,5 ml y 5 ml; Ciloxan® (Alcon); (Rx).

Ciprofloxacina 0,3%/dexametasona 0,1%(gotas): frascos de 7,5 ml; Ciprodex® (Alcon); (Rx).

Gatifloxacina al 0,3% (gotas): frascos de 5 ml; Zymar (Allergan); (Rx).

Levofloxacina al 0,5% (gotas): frascos de 5 ml; *Quixin*[®] (JOM Pharmaceuticals); gotas al 1,5% en frascos de 5 ml; *Iquix*[®] (JOM Pharmaceuticals); (Rx).

Moxifloxacina (gotas): 5 mg/ml en frascos de 3 ml y 6 ml; Vigamox® (Alcon); (Rx).

Norfloxacina (gotas): 3 mg/ml en frascos de 5 ml; Chibroxin® (Merck); (Rx).

Ofloxacina (gotas): 3 mg/ml en frascos de 5 ml; Ocuflox® (Allergan); (Rx).

CLORANFENICOL

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

El cloranfenicol, un antibiótico de amplio espectro, tiene la capaci-

dad de cruzar la barrera corneal e ingresar en la cámara anterior. Sin embargo, hay muy pocas infecciones que ocurren en la cámara anterior. Si las bacterias realmente están presentes en esa localización, se pierde la barrera hematoocular y los antibióticos administrados por vía sistémica pueden alcanzar niveles terapéuticos.

Debido a la posible toxicidad asociada con el cloranfenicol en pacientes humanos; su uso en oftalmología veterinaria es cada vez menos común. Sin embargo, puede ser útil en el tratamiento de felinos con sospecha de conjuntivitis por micoplasmas o clamidias.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Para la profilaxis después de una cirugía, o para felinos con conjuntivitis por micoplasmas o clamidias: 1 gota (o 1 tira de 6 mm si se usa ungüento), 4 veces por día. Para la infección corneal establecida: aplicar con mayor frecuencia (a intervalos de 1 hora).

La exposición al cloranfenicol en las personas ha producido anemia aplásica mortal. Por esta razón, esta droga debe ser usada con cuidado en los pacientes veterinarios, y algunos oftalmólogos evitan su empleo por completo. Los clientes deben ser cuidadosos y emplear las apropiadas medidas de seguridad cuando aplican esta droga, y evitar el contacto con las gotas o las soluciones después de la aplicación.

En los prospectos se consigna no emplear durante más de 7 días en los felinos, pero la aplicación de 3 veces por día durante 21 días no causó toxicidad. No debe ser usado en animales destinados a consumo.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA

Cloranfenicol (ungüento oftálmico): al 1%, en pomos de 3,5 g; Chloromycetin® (Parke Davis); Chloroptic® (Allergan); genérico; (Rx).

Cloranfenicol (gotas oftálmicas): al 0,5% en frascos de 7,5 ml; *Chloroptic*® (Allergan); genérico; (Rx). Mantener en la heladera hasta la venta. Estos productos son comercializados esporádicamente y pueden requerir ser preparados en una farmacia magistral por un farmacéutico apropiadamente entrenado.

GENTAMICINA TOBRAMICINA

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

Los aminoglucósidos son excelentes drogas para las infecciones corneales causadas por bacterias gramnegativas o estafilococos. Con aplicación frecuente, los veterinarios pueden establecer niveles de la droga en la córnea muy por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la mayoría de los microorganismos, sin exceder los niveles tóxicos sistémicos. Por lo tanto, los registros de la CIM pueden no ser relevantes. Debido a los altos niveles alcanzados, la gentamicina suele exhibir similar eficacia que la tobramicina, excepto para ciertas infecciones por gramnegativos resistentes (por ej., *Pseudomonas aeruginosa*).

Para infecciones importantes de úlceras corneales causadas por gramnegativos o estafilococos, algunos oftalmólogos usan cefazolina en gotas oftálmicas (preparación magistral a 33 mg/ml y 50 mg/ml en lágrimas artificiales) en combinación con gentamicina o tobramicina. Puede producirse sinergismo.

Precauciones/Efectos adversos

Rara vez se han producido reacciones de hipersensibilidad y toxicidad ocular localizada (picazón en los párpados, tumefacción y eritema conjuntival). También pueden ocurrir midriasis y parestesias conjuntivales.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Gentamicina (ungüento oftálmico): 3mg/g en pomos de 3,5 g; *Gentocin*® (Schering); (Rx). Aprobado para su uso en caninos y felinos. Gentamicina (gotas oftálmicas): 3 mg/ml en frascos de 5 ml; *Gentocin*® (Schering); (Rx). Aprobado para su uso en caninos y felinos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Gentamicina (ungüento oftálmico): 3 mg/g en pomos de 3,5 g; Garamycin® (Schering); Genoptic® (Allergan); genérico; (Rx).

Gentamicina (gotas oftálmicas): 3 mg/ml en frascos de 5 ml; *Garamycin*® (Schering); *Genoptic*® (Allergan); genérico; (Rx).

Tobramicina (ungüento oftálmico): 3 mg/g en pomos de 3,5 g; *Tobrex*® (Alcon); (Rx).

Tobramicina (gotas oftálmicas): 3 mg/ml en frascos de 5 ml; *Tobrex*® (Alcon); (Rx).

SULFACETAMIDA

Indicaciones/Farmacología

Para el tratamiento de la conjuntivitis y otras infecciones oculares superficiales debido a microorganismos susceptibles y como adyuvante de la terapia sistémica con sulfonamidas para tracoma, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus (grupo viridians), Haemophilus muenzae, Klebsiella spp, y Enterobacter spp. La aplicación tópica de sulfonamidas no provee adecuada cobertura contra Neisseria spp, Serratia marcescens y Pseudomonas aeruginosa. Un porcentaje significativo de aislados de estafilococos son completamente resistentes a las sulfas.

Precauciones/Efectos adversos

Para la conjuntivitis y otras infecciones oculares superficiales: instilar 1 o 2 gotas en el saco conjuntival del ojo afectado, cada 2 a 3 horas en un comienzo. Las dosis pueden reducirse aumentando el intervalo entre las aplicaciones a medida que el paciente responde. La duración usual del tratamiento es 7 a 10 días. Los propietarios con alergia a las sulfas deben tener cuidado para evitar todo contacto con este medicamento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sulfacetamida (solución oftálmica al 10%): frascos de 15 ml; Sulf-10%, AK-10% (Akorn); Bleph-10% (Allergan); (Rx).

Sulfacetamida (ungüento oftálmico al 10%): Bleph-10® (Allergan); (Rx).

TETRACICLINA/ OXITETRACICLINA

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

Las tetraciclinas son más útiles para el tratamiento de la conjunti-

vitis por clamidias y micoplasmas, como así también para la terapia inespecífica o sintomática de las conjuntivitis sin causa determinada en los gatos. Si bien su uso en caninos y felinos es cuestionable, puede ser útil en las cabras para el tratamiento de la queratoconjuntivitis por clamidias o micoplasmas. Al momento de esta publicación, no existe ningún producto oftálmico disponible en el comercio. Sin embargo, hay formulaciones aprobadas para uso veterinario con oxitetraciclina y polimixina B en ungüento oftálmico (*Terramycin*®). Es importante observar que se han producido reacciones anafilácticas graves, algunas veces fatales, con el uso tópico de polimixina y neomicina, y se recomienda tener cuidado cuando se usan estos productos en los gatos.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Para la queratoconjuntivitis por clamidias/micoplasmas: aplicar, 4 veces por día. Se debe observar una mejoría marcada en 3-4 días, pero el tratamiento debe continuar durante 3-4 semanas para romper el ciclo reproductivo de las clamidias. Es de esperar la recurrencia después de la suspensión del tratamiento tópico a partir de los microorganismos latentes en los pasajes nasales. Ya que se ha documentado que la doxiciclina oral elimina el estado de portador de clamidias en los felinos, el mejor tratamiento es la administración a 25 mg, oral, 2 veces por día durante 3 semanas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Oxitetraciclina, clorhidrato de (5 mg/polimixina B, sulfato de 10.000 U/g): pomos de 3,5 g; *Terramycin® Ophtalmic Ointment* (Pfizer); (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Tetraciclina, clorhidrato de (ungüento): 10 mg/g en pomos de 3,75 g; Achromycin® (Storz/Lederle); (Rx).

Tetraciclina, clorhidrato de (suspensión): 10 mg/ml en frascos de 4 ml; *Achromycin*® (Storz/Lederle); (Rx).

Otros antibióticos oftálmicos disponibles: clortetraciclina: *Aureomycin®* (Storz/Lederle); bacitracina (sola); eritromicina (ungüento); polimixina B (polvo para solución); sulfacetamida sódica.

COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

Estos productos combinados exhiben un amplio espectro de actividad y se consideran como primera elección para el tratamiento sintomático de la conjuntivitis en perros y la terapia profiláctica en los pequeños animales previo o posterior a una cirugía. Estos agentes son también utilizados para la prevención de daños/heridas corneales.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Por lo general, se aplican con una frecuencia de 4 veces por día para la prevención de infecciones y hasta 1 aplicación cada 30 minutos ante infecciones corneales establecidas. Véase la información en el prospecto de cada producto y la presentada previamente.

La neomicina puede causar reacciones alérgicas en caninos y felinos, en particular después del uso prolongado. Tal como ya se observó, evitar el tratamiento con neomicina en los gatos, a menos que sea absolutamente necesario. Lo interesante es que las reacciones anafilácticas en felinos sólo han sido asociadas con los productos de neomicina en ungüento en ausencia de cortisona, pero no con las combinaciones de antibióticos y esteroides.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Bacitracina cinc (400 U)/Neomicina (3,5 mg)/sulfato de polimixina B (10.000 U/g) (ungüento oftálmico): pomos de 3,5 g; *Mycitracin*® (Upjohn) (Nota: contiene 500 mg de bacitracina/g); *Neobacimyx*® (Schering); *Trioptic-P*® (Pfizer); *Vetropolycin*® (Pitman-Moore); genérico; (Rx). Aprobado para su uso en caninos y felinos.

5 mg de oxitetraciclina, clorhidrato de/10.000 U de sulfato de polimixina B/g (ungüento oftálmico): pomos de 3,5 g: *Terramycin® Ophtalmic Ointment* (Pfizer); (producto de venta libre). Aprobado para su uso en caninos, felinos, ovinos, bovinos y equinos.

3,5 mg de neomicina/10.000 U de sulfato de polimixina B/ml (solución oftálmica): *Optiprime*® (Syntex); (Rx). Aprobado para su uso en caninos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hay una amplia variedad de productos combinados oftálmicos aprobados para uso humano. La mayoría son una combinación de bacitracina/neomicina/polimixina B. Sin embargo, hay variaciones (por ej., gramicidina en lugar de bacitracina en las soluciones tópicas de *Neosporin® Ophtalmic Solution*). Todos estos productos son de venta bajo receta.

COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS Y CORTICOSTEROIDES

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

Hay tres categorías básicas de estos productos usados rutinariamente en medicina veterinaria; combinaciones antibióticas con hidrocortisona; combinaciones antibióticas con dexametasona; y antibióticos individuales (por ej., gentamicina o cloranfenicol) con un esteroide.

Las combinaciones antibióticas con hidrocortisona (ungüento o solución) se emplean en caninos y equinos como tratamiento inespecífico para la conjuntivitis después de descartar otras causas de ojos rojos con dolor, que incluyen glaucoma y uveítis anterior. Por lo general, se aplican 4 veces por día, y luego se disminuye la dosificación según la respuesta al tratamiento. La hidrocortisona es relativamente débil como antiinflamatorio y no es efectiva para la enfermedad inflamatoria intraocular (como la uveítis anterior). La penetración relativa y la potencia de la hidrocortisona en estas preparaciones la hacen relativamente inefectiva para la enfermedad extraocular inmunomediada, que incluye la escleritis, epiescleritis y/o la epiescleroqueratitis granulomatosa nodular. La uveítis anterior es estadísticamente más común en los equinos que la simple conjuntivitis, y el esteroide presente en estos productos no sería de ayuda para mejorar los signos clínicos de la uveítis inmunomediada.

Las combinaciones antibióticas con dexametasona son de valor para casos más graves de conjuntivitis en caninos y equinos, queratitis no ulcerativa y enfermedades esclerales o corneales inmunomediadas, como la queratitis superficial crónica (pannus del Ovejero alemán), queratitis eosinofílica felina, escleritis, epiescleritis y epiescleroqueratitis granulomatosa nodular. Para estas enfermedades el antibiótico no es necesario, pero los productos con sólo dexametasona no siempre están disponibles. Estos medicamentos son también utilizados en caballos con uveítis; debido a que el ungüento persiste sobre la córnea durante más tiempo que las gotas.

Los productos combinados de antibiótico simple con un potente esteroide (betametasona) (por ej., *Gentocin Durafilm®*) son usados con frecuencia en medicina veterinaria. Sin embargo, hay pocos casos en oftalmología veterinaria en los que un corticosteroide muy potente y un antibiótico aminoglucósido son necesarios en la combinación. La simple conjuntivitis en caninos y felinos se trata adecuadamente con combinaciones antibióticas con hidrocortisona. Evitar el uso de este agente en los felinos con conjuntivitis por las razones antes expresadas.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Véase el prospecto de cada producto y la información antes mencionada.

Evitar el empleo de productos combinados antibiótico/esteroide en gatos con conjuntivitis, ya que la causa más común es la infección primaria o recurrente por la exposición al, o reactivación del, herpesvirus felino latente. Investigaciones recientes indican que los esteroides tópicos aumentan la duración del curso típico de la conjuntivitis y/o queratitis relacionadas con el herpesvirus, y pueden inducir el compromiso corneal en casos en los que, inicialmente, sólo podría estar involucrada la conjuntiva. El secuestro corneal ha ocurrido en gatos con conjuntivitis por herpesvirus felino después del tratamiento con esteroides tópicos. El tratamiento recomendado para la conjuntivitis por herpesvirus felino es la tetraciclina (en ungüento) 4 veces por día durante la enfermedad activa, ya que esta droga es efectiva contra micoplasmas y clamidias (Nota: el tratamiento sistémico concurrente con doxiciclina es probablemente necesario para eliminar las clamidias alojadas en la cavidad nasal y/o en el tracto gastrointestinal en los felinos, tal como ya fue discutido).

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Antibiótico triple con hidrocortisona (ungüento):

400 U de bacitracina-cinc/3,5 mg de neomicina/10.000 U de sulfato de polimixina B + acetato de hidrocortisona al 1%/g en pomos de 3,5 g; *Neobacimyx H*® (Schering); *Trioptic-S*® (Pfizer); *Vetropolycin HC*® (Pitman-Moore); genérico; (Rx). Aprobado para su uso en caninos y felinos.

Otros antibióticos/esteroides (ungüentos):

5 mg de sulfato de neomicina/2 mg de prednisolona (0,2%)/g en pomos de 3,5 g; *Optisone*® (Evsco); (Rx). Aprobado para su uso en caninos y felinos.

5 mg de sulfato de neomicina y 1 mg de acetato de isoflupredona (0,1%)/g en pomos de 3,5 g y 5 g; *Neo-Predef® Sterile Ointment* (Upjohn); (Rx). Aprobado para su uso en equinos, bovinos, caninos y felinos.

Cloranfenicol al 1% y 2,5 mg de acetato de prednisolona (0,25%) en pomos de 3,5 g; *Chlorasone*® (Evsco) (Rx). Aprobado para su uso en caninos y felinos.

Gotas:

Gentamicina (gotas oftálmicas): 3 mg/ml + acetato de betametasona 1 mg/ml, en frascos de 5 ml; *Gentocin Durafilm*® (Schering); (Rx). Aprobado para su uso en caninos.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hay una amplia variedad de productos que contienen una combinación oftálmica antibiótico/esteroide. Algunos de los usados con más frecuencia incluyen:

Ungüentos:

Bacitracina/neomicina/polimixina B + hidrocortisona; Cortisporin® (BW); (Rx).

Neomicina/polimixina B + dexametasona; Maxitrol® (Alcon); (Rx). Neomicina y dexametasona; NeoDecadron® (Merck); (Rx).

Gotas:

Neomicina/polimixina B + hidrocortisona; *Cortisporin*® (BW, etc.); (Rx).

Neomicina/polimixina B + dexametasona; *Maxitrol*® (Alcon); (Rx). Neomicina y dexametasona; *NeoDecadron*® (Merck); (Rx).

Antifúngicos

La queratitis fúngica es una enfermedad corneal importante, observada con mayor frecuencia en los equinos. La selectividad por especie de esta enfermedad se relaciona con el ambiente de estos animales, que suele estar contaminado con elementos fúngicos. Un aumento de la incidencia de la queratitis fúngica en las personas estuvo directamente relacionado con el desarrollo de múltiples agentes esteroides tópicos para el tratamiento de las enfermedades oculares. En el caballo, muchos casos de queratitis fúngica se observan en asociación con tratamientos previos de enfermedades conjuntivales y/o corneales con el uso tópico de esteroides. Aspergillus es la causa más común de queratitis fúngica en el caballo aunque hay una gran variación en los aislados realizados a partir de las muestras corneales, según la localización geográfica. Los estudios llevados a cabo en personas y los informes anecdóticos de los veterinarios sugieren que la queratitis fúngica debido a Fusarium es más resistente que la causada por Aspergillus. La mayoría de los estudios llevados a cabo en equinos sugirieron que alrededor del 50% de los casos de queratitis fúngica dan por resultado la perforación de la córnea y la enucleación del globo ocular. El tratamiento médico y quirúrgico (queratectomía, desbridamiento corneal e injerto conjuntival) es empleado para manejar este tipo de casos, y los objetivos terapéuticos incluyen detener la infección, extracción mecánica de los microorganismos presentes en la córnea y dar sostén corneal. Todos los agentes antifúngicos disponibles para uso en equinos presentan una mala penetración en el estroma corneal. Los injertos conjuntivales pueden entorpecer aun más la penetración de la droga a expensas de mejorar la disponibilidad vascular a la córnea y el sostén mecánico. Los hongos patógenos encontrados en las queratitis fúngicas tienen una tendencia, a diferencia de las bacterias, a multiplicarse en profundidad en el estroma, directamente advacente a la membrana de Descemet, lo que hace que la penetración corneal sea un punto importante a considerar. Debido a que el pronóstico respecto del retorno a la visión y salvar el globo ocular en casos de queratitis fúngica es reservado, y debido a que el tratamiento implica un trabajo intenso, se recomienda la derivación del caso a un hospital escuela o a otro tipo de hospital para mantener en observación durante las 24 horas.

ANFOTERICINA B

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

La anfotericina B ha sido usada en forma tópica y subconjuntival

para el tratamiento de casos de queratitis fúngica equina. La anfotericina B es fungistática o fungicida, según la concentración obtenida en los líquidos corporales y la susceptibilidad del hongo. La droga actúa uniéndose a los esteroles presentes en la membrana celular de los hongos susceptibles con un cambio que resulta en la permeabilidad de la membrana y permite la filtración de los componentes intracelulares. Las membranas celulares mamíferas también contienen esteroles, y se ha sugerido que el daño a las células humanas y micóticas puede compartir mecanismos comunes. La anfotericina B ha demostrado ser efectiva contra los siguientes hongos: Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Candida spp, Blastomyces dermatitidis, Rhodotorula, Cryptococcus neoformans, Sporothrix schenckii, Mucor mucedo y Aspergillus fumigatus. Si bien Candida albicans suele ser bastante susceptible a la anfotericina B, las especies no albicans pueden ser menos susceptibles. Pseudallescheria boydii y Fusarium spp suelen ser resistentes a la anfotericina B. La principal acción de esta droga es unirse al ergosterol de la membrana plasmática celular fúngica, haciendo que ésta sea más permeable, lo que da por resultado la filtración de electrólitos celulares y la muerte celular. En altas concentraciones, se piensa que la anfotericina B causa daños oxidativos a las células fúngicas o la disrupción de las enzimas celulares fúngicas.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Instilar 0,2 ml de una solución al 0,15% en el ojo o por catéter de lavado palpebral cada 2-6 horas, o 0,25 ml de una solución a 0,5 mg/ml por vía subconjuntival cada 48 horas. No hay disponibles en el comercio productos oftálmicos con anfotericina B, pero las formulaciones inyectables sin liposomas pueden ser reconstituidas con agua estéril para obtener soluciones estériles aptas para la aplicación tópica o subconjuntival. La anfotericina B no debe ser reconstituida con soluciones que contengan cloruro de sodio, ya que esto fomenta la degradación de la droga.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Las soluciones estériles para la administración oftálmica tópica o subconjuntival pueden ser preparadas por medio de la reconstitución del polvo liofilizado para inyección comercial, diluyéndolo a las concentraciones apropiadas con agua estéril para inyección. La estabilidad química depende de la concentración, pero la mayoría de las soluciones resultantes pueden ser almacenadas durante al menos 7 días bajo refrigeración y protegidos de la luz.

ITRACONAZOL

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

El itraconazol es un antifúngico sintético de amplio espectro, efectivo contra un amplio rango de hongos filamentosos, hongos dimórficos y levaduras. Es el antifúngico sistémico más popular para el tratamiento de la blastomicosis y otras infecciones fúngicas sistémicas en caninos y personas. El itraconazol tiene como blanco, específicamente las enzimas oxidativas de los hongos y aumenta, de esta forma, la eficacia, mientras que al mismo tiempo disminuye la toxicidad. El itraconazol preparado como ungüento al 1% en dimetilsulfóxido (DMSO) al 30% es bien tolerado en los equi-

nos con queratomicosis, habiéndose registrado buenos resultados. Es relativamente insoluble en agua y debe ser diluido en DMSO para alcanzar la solución. El itraconazol en suspensión al 1% en un vehículo de DMSO al 30% y lágrimas artificiales al 70% también ha sido usado con éxito para el tratamiento de la queratitis fúngica en los caballos. Es importante observar que el DMSO puede ser irritante tópico para muchos de estos animales. Las especies fúngicas aisladas con mayor frecuencia a partir de casos de queratomicosis equinas, y su sensibilidad particular a agentes antifúngicos complejos varían mucho según el área geográfica en los Estados Unidos. La evaluación de la sensibilidad in vitro puede realizarse en laboratorios seleccionados a partir de aislados fúngicos del ojo equino, pero obtener esta información suele llevar varias semanas. Debido a estas consideraciones, la selección de una droga antifúngica particular para un caso individual se basa, totalmente, en la experiencia e impresiones clínicas locales.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

La preparación magistral de itraconazol/DMSO se aplica a la córnea con frecuencia en equinos con queratomicosis confirmada. El tratamiento cada 2-3 horas es común al comienzo y luego se disminuye según la respuesta clínica. Las personas que tratan a los caballos necesitan tomar ciertas precauciones (usar guantes) mientras manipulan este medicamento, a los efectos de minimizar cualquier captación cutánea del producto acrecentada por el solvente DMSO.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Producto elaborado en forma magistral. Debe ser obtenido a través de una farmacia magistral como suspensión o ungüento al 1%.

MICONAZOL

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

El miconazol es un antifúngico imidazólico de amplio espectro con cierta actividad antibacteriana. El miconazol atravesará el epitelio corneal intacto. Su administración tópica ha sido de primera elección para el tratamiento de la queratitis fúngica en el equino por parte de los oftalmólogos veterinarios durante varios años. El miconazol puede administrarse por vía subconjuntival, pero con cierta irritación local, y el uso tópico ha sido el empleado con mayor frecuencia como método terapéutico.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

El miconazol estaba antiguamente disponible como solución inyectable a 10 mg/ml para uso IV en pacientes humanos. Ahora puede ser sólo obtenido como solución para uso subpalpebral. Es una solución transparente que se puede administrar con facilidad a través de sistemas de lavado subpalpebral. Este medicamento es significativamente menos costoso que la natamicina y su penetración en el tejido corneal es más favorable, aunque sigue estando por debajo del nivel óptimo. Por lo general, el tratamiento consta de la aplicación cada 1-2 horas durante los primeros días de tratamiento. Una vez observada la mejoría clínica, y que la citología y los cultivos repetidos indican erradicación de los hongos, la frecuencia de dosificación es gradualmente reducida. La mayoría de los casos de queratitis fúngica se tratan durante 4-6 semanas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno apto para uso oftálmico.

Todas las preparaciones tópicas con miconazol disponibles en el comercio contienen alcoholes u otros agentes que causan daño corneal. Es obligatorio que la solución de miconazol al 1% sea elaborada sin alcoholes para poder aplicarla sobre la córnea.

NATAMICINA

Indicaciones/Farmacología

La natamicina es un antibiótico polieno semisintético. Es poco hidrosoluble y no penetra el epitelio corneal intacto. La natamicina es el único agente antifúngico aprobado para empleo ocular y el único producto comercializado para el tratamiento de la queratitis fúngica.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

El producto se presenta como una suspensión blanca espesa, que complica el uso del aparato de lavado subpalpebral para el tratamiento frecuente de la córnea en el equino. Esta droga obstruirá los catéteres para lavado usados para la colocación del medicamento. Provocará un fuerte dolor y tumefacción en el párpado superior, si se filtra fuera de la tubuladura dentro del tejido subcutáneo palpebral. La penetración en la córnea es mala, y el medicamento es muy caro. Se han tratado casos de queratitis fúngica con un esquema agresivo de aplicación cada 1 o 2 horas durante los primeros 1-3 días y posterior reducción gradual de frecuencia de administración ante la mejoría clínica del paciente. La citología y los cultivos repetidos corneales se usan para evaluar la efectividad terapéutica. El empeoramiento del edema corneal y la infiltración celular pueden ser signos de respuesta terapéutica. Se piensa que ello se debe a una liberación de antígenos asociada a la muerte de los microorganismos fúngicos (como la respuesta pulmonar observada en los perros sometidos al tratamiento antifúngico por blastomicosis, etc.). Es común tener que efectuar el tratamiento durante 4-6 semanas para los casos de queratitis fúngica.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Natamicina (suspensión oftálmica al 5%): frascos de 15 ml; *Natacyn*® (Alcon); (Rx).

SULFADIACINA PLATA

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

La sulfadiacina plata en crema es un agente de amplio espectro con cobertura para bacterias (grampositivas y gramnegativas) y hongos. Ha sido muy utilizada en las personas con quemaduras cutáneas. No es tóxica para la piel, conjuntiva y córnea, y ha sido empleada en los últimos años en casos de queratitis fúngica. Se han observado resultados particularmente buenos en casos de queratitis superficial previo al desarrollo de una enfermedad

avanzada. La respuesta clínica es mejor cuando se emplea durante la fase inicial de la enfermedad. El tratamiento con sulfadiacina plata se considera no convencional en las personas. Está ganando popularidad en el tratamiento de la queratitis fúngica equina por parte de los oftalmólogos veterinarios. Por razones médico-legales, en los equinos caros en los que la posibilidad de litigación debe ser considerada, puede indicarse en primer lugar un tratamiento más convencional (natamicina) o administrar sulfadiacina plata bajo el consentimiento escrito y firmado del propietario. No obstante, la respuesta inicial a esta droga ha sido prometedora.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

El producto disponible en el comercio es una crema, pero puede introducirse dentro del saco conjuntival por medio de una jeringa de tuberculina sin aguja. Una dosis típica es 0,2 ml en 1 jeringa; no atravesará catéteres para lavado subpalpebral de tamaño estándar, pero se puede administrar a través de dispositivos de mayor diámetro, usando tubuladuras de alimentación de goma roja pasadas a través del párpado, con resultados variables. Probablemente, es mejor aplicarla en forma manual. La crema se adhiere bien a la córnea, lo que es probable que mejore la efectividad, similar a la de la natamicina, en comparación con el miconazol. El esquema terapéutico es similar al de otros antifúngicos, con aplicaciones muy frecuentes durante las fases iniciales del tratamiento y reducción de la frecuencia de aplicación basada en la respuesta clínica. El desbridamiento diario del estroma y epitelio corneal necrótico mejorará la penetración de la droga y la respuesta clínica.

El medicamento es de bajo costo y está disponible en cualquier farmacia, pero no está aprobado para su empleo ocular. El prospecto del producto hace mención específicamente a "no usar en los ojos", por lo que la responsabilidad para tal empleo recae exclusivamente en el veterinario que lo prescribe, y algunos farmacéuticos pueden no querer vender este producto para uso oftálmico.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Sulfadiacina plata para uso tópico (no es un producto oftálmico): 10 mg/g sobre la base de una crema miscible en agua; envases de 20 g, 50 g, 400 g y 1000 g; Silvadene® (Marion); Flint SSD® (Flint); (Rx). Se prefiere que sea administrada asépticamente con jeringas de tuberculina estériles monouso para aplicación en el saco conjuntival.

VORICONAZOL

Indicaciones/Farmacología

El voriconazol ha sido usado en la práctica clínica para el tratamiento de la queratitis fúngica equina. Es un antifúngico triazólico. Su principal modo de acción es la inhibición de la desmetilación del 14-alfa lanoesterol mediado por el citocromo P450, un paso esencial para la biosíntesis del ergosterol fúngico. El acúmulo esteroles 14-alfa metil se correlaciona con la pérdida subsecuente del ergosterol en la pared celular fúngica y puede ser responsable por la actividad antifúngica del voriconazol. Este agente es más selectivo para las enzimas del citocromo P450 fúngico que para varios sistemas enzimáticos del citocromo P450 mamíferos. El voriconazol ha demostrado tener actividad in vitro contra Aspergi-

llus (A. fumigatus, A. flavus, A. niger y A. terrus), Candida (C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis y C. tropicalis), Scedosporium apiospermum y Fusarium spp, incluyendo Fusarium solani. El desarrollo de la resistencia a esta droga no ha sido adecuadamente estudiado in vitro contra Candida, Aspergillus, Scedosporium y Fusarium spp. La frecuencia del desarrollo de resistencia a la droga de varios hongos para los que esta droga está indicada se desconoce. Los hongos aislados que exhiben una reducida susceptibilidad al fluconazol o al itroconazol pueden también mostrar una reducida sensibilidad al voriconazol, lo que sugiere la posibilidad de ocurrencia de resistencia cruzada entre estos azoles. La importancia de esta resistencia cruzada y del resultado clínico final no ha sido caracterizada por completo. Los casos clínicos en los que se demuestra la resistencia cruzada entre los azoles pueden requerir un tratamiento antifúngico alternativo. No hay formulaciones oftálmicas aprobadas para el voriconazol; sin embargo, una solución apta para administración oftálmica puede ser preparada por medio de la utilización del producto inyectable.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

0,2 ml en el ojo o en el catéter de lavado palpebral cada 2-4 horas. El voriconazol está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o sus excipientes. No hay información respecto de la sensibilidad cruzada entre el voriconazol y otros antifúngicos azoles. Tener cuidado cuando se prescribe voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles. Los disturbios visuales relacionados con el tratamiento con esta droga son comunes en las personas. En ensayos terapéuticos, aproximadamente el 21% de los pacientes experimentaron visión anormal, cambios de la visión en color y/o fotofobia. Los disturbios visuales fueron, en la mayoría de los casos, leves y rara vez provocaron la suspensión del tratamiento. Estos disturbios visuales pueden estar asociados con concentraciones plasmáticas y/o dosis más altas. Debido a que la administración tópica del voriconazol no ha sido evaluada en las personas, no se sabe si estos efectos adversos pueden ocurrir también. El mecanismo de acción de los disturbios visuales es desconocido, aunque es más probable que el sitio de acción esté dentro de la retina. En un estudio llevado a cabo con voluntarios sanos en el que se investigó la función retinal en relación con el tratamiento con voriconazol durante 28 días, se observó que la droga causó una disminución de la amplitud de las ondas del electrorretinograma, una disminución del campo visual y una alteración en la percepción del color. La electrorretinografía mide las corrientes eléctricas en la retina. Los efectos se observaron durante el inicio del tratamiento y continuaron durante el curso del mismo. Catorce días después de finalizada la administración de la droga, el electrorretinograma, el campo visual y la percepción del color retornaron a lo normal. Las reacciones dermatológicas son también comunes en las personas tratadas con voriconazol; el mecanismo para estos efectos dermatológicos se desconoce. En ensayos clínicos, el 7% (110/1655) de las personas tratadas con la droga presentaron erupciones cutáneas que se consideraron relacionadas. La mayoría de estas reacciones tuvieron una gravedad leve a moderada. Los casos de reacciones por fotosensibilidad parecieron ocurrir con mayor frecuencia con el tratamiento crónico. Las personas que recibieron tratamiento con voriconazol, rara vez desarrollaron reacciones cutáneas importantes, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. Si los pacientes evidencian erupción cutánea, deben ser vigilados de cerca, y se debe considerar la posibilidad de suspender la administración. Se recomienda que los pacientes eviten el contacto fuerte y directo con la luz del sol durante el tratamiento con esta droga. La extensión de estas reacciones adversas en los animales es desconocida hasta el momento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

No hay formulaciones aprobadas para uso oftálmico. Una solución apta para la administración oftálmica puede prepararse por medio del agregado (con técnicas asépticas) de 19 ml de agua estéril para inyección a un frasco de 200 mg de *VFend® inyectable*. El resultado es una solución estéril al 1% que debe ser almacenada en la heladera y desechada una vez transcurridos 28 días desde su reconstitución.

YODOPOVIDONA

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

Las soluciones diluidas de yodopovidona (1-5%) han sido utilizadas para el desbridamiento químico del epitelio suelto en las úlceras indolentes caninas. La yodopovidona al 5% ha sido también usada como antifúngico en la queratitis fúngica, pero debe ser lavada y extraída a los 5 minutos para evitar dañar el epitelio corneal. Por lo general, se utiliza sólo 1 vez por día y luego se enjuaga cuando se emplea como antifúngico. También ha habido un renovado interés en la utilización de yodopovidona para el tratamiento de la queratitis herpética felina. Las soluciones disponibles en el comercio al 10% son diluidas en solución salina fisiológica a concentraciones del 0,5-1%. Se aplica 1 gota, 2-4 veces por día para el tratamiento de la queratitis herpética felina crónica, y puede también ser usado en forma profiláctica para los gatos con herpesvirus felino (HVF) con antecedentes de úlcera recurrente.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Las soluciones al 1% se aplican, 2-4 veces por día para el tratamiento y la profilaxis de la queratitis herpética felina, y para el desbridamiento químico del epitelio en las úlceras indolentes caninas. Las soluciones en concentraciones superiores al 1% deben ser lavadas del ojo después de no más de 5 minutos para prevenir el daño epitelial corneal.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Los productos pueden ser elaborados en forma magistral y diluidos a partir de las soluciones comercializadas de yodopovidona al 10% a concentraciones finales de 0,5-1% para indicaciones antivirales (no más del 5% como irrigante oftálmico).

Antivirales (uso oftálmico)

Las drogas antivirales se emplean con mayor frecuencia en la práctica clínica para el tratamiento de las infecciones oculares por herpesvirus felino. La conjuntivitis simple aguda es mejor manejada por medio de la antibioticoterapia sintomática sola (por ej., tetraciclina o doxiciclina sistémica). Sin embargo, el desarrollo de una enfermedad corneal concurrente indica considerar el uso de drogas antivirales. Los casos persistentes de conjuntivitis en los gatos debido a una

infección por herpesvirus felino pueden también verse beneficiados por la administración tópica de drogas antivirales. Aunque estudios in vitro indican que la trifluridina es la droga más efectiva contra el herpesvirus felino, la idoxuridina es menos irritante y más económica. Por lo general, todos los antivirus son virustáticos (no viricidas) y requieren la aplicación cada 2 horas durante las primeras 24 horas, seguida por la administración 5-6 veces por día. Si bien este apéndice está más enfocado al tratamiento oftálmico tópico, es importante destacar que hay estudios que dan sostén al uso de L-lisina a 500 mg, oral, 2 veces por día en los felinos, a los efectos de prevenir o reducir la gravedad de las infecciones oculares por herpesvirus felino a través de la disrupción de la replicación viral.

ACICLOVIR VALACICLOVIR FAMCICLOVIR GANCICLOVIR CIDOFOVIR PENCICLOVIR

Indicaciones/Farmacología

El aciclovir oftálmico no está disponible en los Estados Unidos, pero sí en otros países. En Estados Unidos se obtiene como producto magistral. Los agentes antirretrovirales sistémicos han sido probados en los gatos con queratitis herpética resistente, pero la mielosupresión y la nefrotoxicidad constituyen un riesgo importante con el aciclovir y el valaciclovir. El aciclovir sólo debe ser usado por vía sistémica como último recurso, y se debe controlar el hemograma a intervalos semanales en los gatos que reciben esta droga. El valaciclovir parecería no tener efecto sobre la replicación del herpesvirus felino y debe ser evitado por completo porque induce displasia mieloidea fatal. Se ha discutido la respuesta anecdótica al famciclovir (metabolizado a penciclovir en los gatos), pero no se dispone de evidencia científica que sustente su efectividad contra el HVF o su seguridad en felinos. Como otros agentes de esta clase son mielosupresores, se recomienda tener mucho cuidado cuando se administra famciclovir en los gatos. La administración tópica del cidofovir en soluciones al 0,5% ha demostrado reducir la gravedad y la duración de las infecciones por herpesvirus felino-1 (HVF-1). Se ha estudiado la eficacia in vitro de los agentes antivirales comúnmente disponibles para el HVF-1, y los resultados son: trifluridina > ganciclovir = idoxuridina = cidofovir = penciclovir = vidarabina > aciclovir >> foscarnet.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

El cidofovir en solución tópica al 0,5% se administra a razón de 1 gota en cada ojo, 2 veces por día. Hasta que se disponga de más datos, el uso sistémico de estos agentes no se recomienda en los gatos. La mielosupresión, a menudo fatal, y la nefrotoxicidad son probables cuando estos agentes se usan por vía sistémica en felinos. El aciclovir ha sido usado a 100-200 mg/gato por vía oral, 2 o 3 veces por día, describiéndose un éxito anecdótico; sin embargo, es obligatorio hacer un control semanal con hemograma completo con el uso sistémico de estos agentes. El uso tópico del aciclovir como ungüento oftálmico debe hacerse con cautela en los felinos, ya que es probable que al acicalarse puedan ingerir el medicamento y, así, experimentar efectos adversos sistémicos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Las soluciones estériles de cidofovir aptas para administración oftálmica pueden ser preparadas diluyendo el producto comercial inyectable a una concentración final de 5 mg/ml, usando soluciones de carboximetilcelulosa al 1%. Los ungüentos oftálmicos de aciclovir al 3% pueden obtenerse en farmacias magistrales.

IDOXURIDINA

Indicaciones/Farmacología

La idoxuridina (IDU) es químicamente similar a la timidina y su remplazo en el ADN viral causa una lectura errónea del código genético del virus, con la cual se inhibe la replicación. Al igual que la trifluridina, la IDU es considerada virustática más que viricida. Es la segunda droga en eficacia (detrás de la trifluridina) in vitro contra las cepas comunes de herpesvirus felino que crecen en las células epiteliales renales. La IDU es muy bien tolerada en los gatos, y esta característica hace que sea la droga antiviral más popular en la actualidad disponible para uso en felinos con sospecha o confirmación de infección con herpesvirus. Aunque la trifluridina fue más efectiva in vitro, la irritación tópica que induce en los gatos anula con frecuencia cualquier efecto beneficioso que podría observarse en la clínica. La presentación de picazón punzante es una rara característica posterior a la aplicación de las preparaciones con IDU/lágrimas artificiales.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

La IDU, como la trifluridina, tiene una mala penetración en la córnea (excepto ante la presencia de una úlcera) y la conjuntiva y, por lo tanto, debe inicialmente administrarse con frecuencia. La mayoría de los protocolos terapéuticos consisten en la aplicación cada 2-3 horas (durante la vigilia) en los primeros 2 días de infección aguda, seguida por la administración 4 a 5 veces por día, 1 semana posterior a la resolución de los signos clínicos. La IDU ha sido particularmente útil en el manejo de los gatos con conjuntivitis crónica por herpesvirus felino. Estos gatos mantienen un bajo grado de actividad viral en la córnea y muestran, en ocasiones, aceleración de la multiplicación viral con compromiso corneal secundario (ulceración/secuestro). Con el tratamiento crónico, el componente conjuntival de la enfermedad, rara vez se suprime en su totalidad pero, por lo general, la enfermedad corneal, la cual es el componente más problemático para la visión y la comodidad del paciente, puede ser controlada.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Antiguamente, se encontraba aprobado el *Stoxil®* y el *Herplex®*; en la actualidad, debe obtenerse por preparación magistral en solución oftálmica al 0,1% o en ungüento oftálmico al 0,5%.

INTERFERÓN-ALFA

(PARA USO TÓPICO)

Indicaciones/Farmacología

Se piensa que el interferón-alfa-2B estimula la inmunidad local

contra la infección viral y se ha aconsejado como terapia adyuvante para el tratamiento de la queratitis herpética felina. Un estudio alemán también documentó en forma reciente que la aplicación tópica de interferón-alfa puede acelerar la resolución del secuestro corneal sin cirugía.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Se lo ha usado por vía sistémica (30 UI, oral, cada 24 horas) y/o tópica (30-50 UI/ml en lágrimas artificiales en ambos ojos, 3-5 veces por día) para los casos refractarios de queratitis herpética felina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

El interferón-alfa-2B humano inyectable (*Intron-A®* - Schering) es diluido hasta alcanzar una concentración final de 30-50 UI/ml en solución salina o lágrimas artificiales, y se administra por vía oral o tópica, respectivamente.

TRIFLURIDINA (TRIFLUOROTIMIDINA)

Indicaciones/Farmacología

La trifluridina (trifluorotimidina; Viroptic®) es un análogo del nucleósido pirimidina. Está relacionada, desde el punto de vista estructural, con la 2-desoxitimidina, el precursor natural de la síntesis de ADN. La trifluridina es escasamente absorbida a través de la córnea y es virostática. El Viroptic® interrumpe la replicación viral al sustituir los análogos pirimidina "sin sentido". Por esta razón, es necesaria la presencia de una inmunidad de superficie competente para resolver la enfermedad ocular, con o sin tratamiento antiviral. Un estudio in vitro reciente, en el cual se recogieron varias cepas de herpesvirus felino en los Estados Unidos que fueron usadas para infectar las células epiteliales renales, mostró que la trifluridina fue más efectiva a bajas concentraciones, en comparación con muchos otros agentes. Por esta razón, esta droga fue la de primera elección para el tratamiento de la herpesvirosis ocular felina durante muchos años. Debido a la toxicidad tópica asociada con el uso de la trifluridina en los gatos, su popularidad ha disminuido mucho. En muchos casos leves, la irritación asociada con la administración tópica de la droga es más intensa que la inflamación inducida por la infección viral. Los agentes antivirales también han sido usados para el tratamiento de la queratitis puntiforme superficial en el caballo, la que se piensa está asociada con la infección por el herpesvirus equino 2 (EHV-2) en la córnea.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

La trifluridina debe ser aplicada con mucha frecuencia. Muchos oftalmólogos veterinarios recomiendan la administración cada 2 horas (durante la vigilia) en los primeros 2 días de tratamiento para establecer niveles efectivos en la córnea. Después de ese tiempo, se indica la administración 4-6 veces por día. Debido a que la trifluridina es virostática y no viricida, hay que extender el tratamiento 1 semana más allá de la resolución de los signos clínicos, a los efectos de prevenir el efecto rebote asociado con la mala inmunidad de superficie en combinación con agentes virales activos residuales. Sin embargo, inicialmente se debe dar droga suficiente como para un máximo de 3 semanas, ya que la trifluridina es una toxina corneal y puede retardar la cicatrización

del epitelio corneal. Además, si los gatos no muestran una respuesta favorable a la terapia con la trifluridina en 3 semanas, es probable que no respondan a un tratamiento más prolongado. Cuando no se observa mejoría en 3 semanas, se debe suspender la administración de la trifluridina (o de cualquier antiviral) para lograr un período de descanso y luego volver a comenzar el tratamiento con un antiviral diferente.

Anecdóticamente, se observa una mejoría con el uso de antivirales en alrededor del 50% de los gatos bajo tratamiento. En algunos felinos, sin embargo, la enfermedad ocular persiste. No es seguro si estos casos son verdaderamente infecciones por herpesvirus felino o son otra enfermedad, ya que la confirmación de la infección con este virus es excesivamente difícil en la práctica (excepto ante la enfermedad aguda con compromiso respiratorio y ocular), debido a la logística necesaria para el aislamiento viral en la práctica clínica (por lo general, es una prueba que sólo está disponible en centros o institutos de referencia) y al alto grado de falsos negativos en las pruebas de inmunofluorescencia para herpesvirus y PCR (amplificación del ADN) disponible. La conjuntivitis crónica en los felinos parecería ser más resistente al tratamiento con antivirales. La irritación conjuntival y del borde palpebral son efectos informados con frecuencia ante el uso de la trifluridina.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Trifluridina (solución oftálmica al 1%): frascos de 7,5 ml; Viroptic® (Monarch); (Rx).

Queratoconjuntivitis seca

La queratoconjuntivitis seca es un desorden ocular común en los caninos. Las investigaciones recientes indican que la queratoconjuntivitis seca en los perros es una enfermedad inmunomediada. Es similar al síndrome de Sjogren de las personas, excepto que no se reconoce un desorden del tejido conectivo en el perro (en el hombre: ojo seco, boca seca y alteración del tejido conectivo como la artritis reumatoidea; en los caninos, sólo ojo seco). La adenitis lagrimal inmunomediada puede producir la completa destrucción de las glándulas productoras de lágrimas en los caninos. La fibrosis glandular produce un cuadro seco completo, y esta situación puede ser mejor manejada por medio de una cirugía de transposición del conducto parotídeo, ya que podría ser poco el remanente glandular para tratar.

CICLOSPORINA

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

La ciclosporina es un polipéptido aislado, en primera instancia, de un hongo. El agente interfiere con la síntesis de interleucina por los linfocitos T y ha sido muy empleado en las personas después de realizar un transplante de un órgano mayor para prevenir el rechazo inmune. La ciclosporina es extremadamente hidrofóbica y rara originalmente compuesta por farmacéuticos en aceite de oliva virgen o en aceite de maíz purificado para la aplicación tópica en perros con queratoconjuntivitis seca. La ciclosporina tópica está ahora disponible en el comercio como ungüento al 0,2% (Op-

timmune® -Schering). El mecanismo de acción de la ciclosporina en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca aún no se conoce del todo, aunque ha sido empleada para el tratamiento de esta enfermedad en los perros durante varios años. Estimula el aumento de producción de las lágrimas en los perros normales y, por esta razón, se piensa que tiene un efecto estimulatorio directo sobre la glándula lagrimal. Puede llevar a cabo esta acción como un análogo de la prolactina, uniéndose a los receptores de prolactina lagrimales. Es probable que su efecto bloqueante sobre la interleucina sea el principal mecanismo de acción. La interrupción de la producción local de los mediadores inflamatorios parece detener la autoperpetuación de la adenitis lagrimal, lo que da por resultado la reanudación de la producción lagrimal normal o mejorada después de varias semanas de tratamiento; sin embargo, el cese del tratamiento provocará el retorno de los síntomas en cuestión de días. La ciclosporina en la córnea parece tener la capacidad de disminuir el desarrollo de granulación y pigmento. Esta propiedad parece no estar relacionada con su capacidad sobre la producción de lágrimas.

La tasa de éxito documentada para el alivio de los signos de la queratoconjuntivitis seca en los perros bajo tratamiento con ciclosporina es del 75-85%. Algunos estudios indican que cuanto más alto sea el valor de la prueba de Schirmer previo al tratamiento, mayor será la posibilidad de que el perro responda bien a la ciclosporina como único agente. La queratitis seca absoluta puede estar asociada con una extensa fibrosis de las glándulas lagrimales, dejando poco tejido para estimular o reparar.

La ciclosporina es efectiva en el manejo del pannus del Ovejero alemán o queratitis superficial crónica del perro. Esta alteración
es una enfermedad inmune de la córnea y es probable que esté
mediada por la interleucina. La ciclosporina puede preferirse para
el tratamiento del pannus debido a la falta de efectos colaterales
sistémicos observados en caninos con administración crónica
tópica. La administración tópica de corticosteroides a largo plazo
se asocia con cambios bioquímicos en la sangre de los perros de
talla grande y pequeña.

La ciclosporina ha sido probada en el manejo de los pocos casos de queratoconjuntivitis seca en felinos. El ojo seco en los gatos se asocia, por lo general, con la destrucción de las células epiteliales lagrimales por el herpesvirus y/o por la estenosis o abertura de los conductillos debido a una conjuntivitis viral crónica. Los resultados preliminares no han sido prometedores. A menudo, la ciclosporina tópica agrava las infecciones oftálmicas herpéticas en las personas. El uso de esta droga no se ha asociado con resultados prometedores en el manejo de la queratitis eosinofílica felina, una alteración que, ahora se piensa, está relacionada con la infección crónica del estroma por el herpesvirus.

Posologias sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

La ciclosporina se inicia, en general, como un primer curso de tratamiento para los casos confirmados de ojo seco en el perro. La vida media tópica es de unas 8 horas, y la mayoría de los casos caninos de queratoconjuntivitis seca se manejan con la aplicación de 2 veces por día del ungüento al 0,2% (Optimmune®). La administración en un esquema de 3 veces por día ha sido usada durante la fase inicial del tratamiento de casos más difíciles o de respuesta lenta. Por razones desconocidas, (reversión de la adenitis lagrimal > reorganización de la función de las células epiteliales lagrimales > formación de gránulos secretorios > producción de lágrimas) se necesitan 3-8 semanas de tratamiento antes de observar un aumento significativo del valor de producción lagrimal según la prueba de Schirmer. En general, los pacientes son man-

tenidos de por vida con ciclosporina oftálmica, 1 o 2 veces por día, en función de la respuesta. La suspensión del tratamiento suele estar asociada con el retorno de los signos clínicos de queratoconjuntivitis seca a los pocos días. La reinstitución de la terapia, en ese momento, suele asociarse con el retorno casi inmediato de la producción lagrimal (a diferencia de la fase de espera observada en el comienzo del tratamiento). Es probable que esto se relacione con el grado de la enfermedad inflamatoria observado con la corta suspensión del tratamiento versus la inflamación presente en un primer momento previo al diagnóstico de la queratoconjuntivitis seca.

Cuando la producción de lágrimas es muy baja, la ciclosporina suele ser usada en combinación con lágrimas artificiales durante la fase inicial del tratamiento. Una vez mejorada la producción lagrimal, las lágrimas artificiales pueden ser suspendidas por completo, o reducirse la frecuencia de aplicación dentro del esquema terapéutico. Una vez iniciado el tratamiento, volver a evaluar la producción lagrimal en 1 mes. Si hay una queratitis ulcerativa que complica la queratoconjuntivitis seca en el canino, será necesario efectuar una evaluación más frecuente. La ciclosporina, aunque es un agente inmunomodulador, se considera segura en presencia de queratitis ulcerativa con el uso concurrente de un antibiótico; no obstante, se aconseja prudencia.

Empleada por vía tópica, no se ha observado toxicidad sistémica en los caninos cuando se usa por tiempo prolongado. Es probable que esto se asocie con una absorción deficiente de la droga a través del tracto gastrointestinal, y debido a su transporte hacia el ojo a bajas concentraciones, aun si fuese absorbida en un 100% cuando se la divide por la superficie corporal del canino, la droga está muy por debajo del nivel terapéutico. Los métodos de detección avanzados han hecho posible medir trazas de ciclosporina en la sangre de los perros con ojo seco que están siendo tratados por vía tópica. La importancia clínica de este hallazgo es incierta por el momento.

Formas posológicas/Estado de aprobación

El Optimmune® en ungüento es la formulación aprobada de ciclosporina tópica para el manejo del ojo seco en los caninos. La elaboración magistral de ciclosporina en gotas para uso tópico fue popular antes de la presentación, aprobación y comercialización del Optimmune® en ungüento. El uso actual de productos magistrales de ciclosporina en gotas oftálmicas puede estar más allá de los estándares éticos y legales, excepto para situaciones muy específicas. El empleo de los productos oftálmicos disponibles en el comercio en lugar de las preparaciones magistrales es muy recomendado. El Optimmune® se aplica al comienzo, 2 a 3 veces por día, y la frecuencia diaria de aplicación se ajusta según la respuesta clínica.

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ciclosporina (ungüento oftálmico al 0,2%): Optimmune® (Schering-Plough); (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ciclosporina (emulsión oftálmica al 0,05%); Restasis® (Allergan). Nota: la concentración de este producto no ha mostrado aumentar la producción lagrimal en el canino. Los pacientes que no responden al ungüento oftálmico aprobado para uso veterinario pueden responder a la preparación magistral de ciclosporina en solución oftálmica al 1% o tacrolimus en solución oftálmica al 0,03%.

TACROLIMUS

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

El tacrolimus ha sido recientemente estudiado en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Tennessee, donde los investigadores encontraron que es tan efectivo como la ciclosporina y que es una droga eficaz para el manejo de la queratoconjuntivitis seca resistente a la ciclosporina. Ejerce sus efectos a través de un mecanismo similar al de la ciclosporina; sin embargo, los mecanismos de acción exactos para provocar la producción lagrimal están aún siendo determinados.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ninguno apropiado para uso oftálmico. Al momento de esta publicación, Fujisawa Inc. obtuvo los derechos exclusivos de Sucampo Inc. para estudiar, desarrollar y comercializar una formulación oftálmica de tacrolimus para uso en la queratoconjuntivitis seca. Nota: Protopic® es un ungüento tópico formulado con tacrolimus y carbonato de propileno, conocido por producir depleción de la colinesterasa y ser un irritante oftálmico; no debe ser usado en el ojo. Las soluciones y ungüentos de tacrolimus al 0,01-0,03% deben ser prescritos para ser elaborados en una farmacia magistral hasta que se cuente con un producto apto en el comercio.

Productos con lágrimas artificiales/Lubricantes oculares

IRRIGANTES OFTÁLMICOS

Indicaciones/Farmacología

Las soluciones isotónicas estériles se emplean para irrigar el sistema nasolagrimal y remover los detritos presentes en el ojo. También son usadas para eliminar el exceso de colorante después de las tinciones diagnósticas de la córnea. La solución lactada de Ringer estéril es bien tolerada por la superficie ocular, ya que es una solución salina balanceada (SSB). Las soluciones de irrigación extraocular pueden contener conservantes. Las soluciones de irrigación intraocular (usadas durante procedimientos quirúrgicos) no contienen conservantes y sí contienen electrólitos que son requeridos para la función normal de las células.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Extraocular: usar para el lavado ocular, según sea necesario; controlar la velocidad de flujo, ejerciendo presión sobre el envase. Intraocular: véanse las prácticas establecidas para cada cirugía, así como también las recomendaciones específicas de los fabricantes.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Eye Rinse® (Butler); (producto de venta libre): contiene agua, ácido bórico, sulfato de cinc, glicerina, alcanfor. **Nota:** este producto no está aprobado como irrigante en sí mismo, sino como un adyuvante para la limpieza del ojo y la eliminación de tinciones oculares.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Nombres comerciales comunes de productos de irrigación extraocular: AK-Rinse® (Akorn), Blinx® (Pilkington Barnes Hind), Collyrium for Fresh Eyes Eye Wash® (Wyeth-Ayerst), Dacriose® (Iolab), Eye Irrigating Solution® (Rugby), Eye-Stream® (Alcon), Eye Wash® (varios fabricantes), Eye Irrigating Wash® (Roberts Hauck), Irrigate Eye Wash® (Optopics), Optigene® (Pfeiffer), Star-Optic Eye Wash® (Stellar), Visual-Eyes® (Optopics). Todos son de venta libre.

Nombres comerciales comunes de productos de irrigación intraocular: Nota: la mayoría de estos productos contienen SSB = cloruro de sodio al 0,64%, cloruro de potasio al 0,075%, CaCl, 2H,O al 0,048%, MgCl,•6H,O al 0,003%, acetato de sodio trihidrato al 0,39%, citrato de sodio dihidrato al 0,17%, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH, y agua: SSB (varios fabricantes), BSS® (Alcon), Iocare Balanced Salt Solution® (Iolab); todos son productos de venta bajo receta.

También se cuenta con SSB + soluciones que contienen dextrosa, glutatión, bicarbonato y fosfato, como: BSS® Plus (Alcon) y AMO Endosol Extra® (Allergan); todos productos de venta bajo receta.

LÁGRIMAS ARTIFICIALES/ **LUBRICANTES OCULARES**

Indicaciones/Farmacología

Las soluciones de lágrimas artificiales son acuosas, isotónicas y viscosas, con pH amortiguado, que sirven como lubricantes de ojos secos e irritación ocular asociada debido a los síndromes de ojo seco. A menudo, son adyuvantes útiles en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca en caninos durante la fase inicial de la terapia con ciclosporina.

Los lubricantes oculares son productos basados en petrolato blanco, que lubrican y protegen los ojos. Son particularmente útiles durante los procedimientos anestésicos en los que los ojos del animal permanecen abiertos y la producción de lágrimas está significativamente disminuida.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Hay una plétora de productos disponibles con varias formulaciones y nombres comerciales. Todos son de venta libre. Algunos productos comúnmente conocidos incluyen:

Productos con lágrimas artificiales (basados en metilcelulosa): Adsorbotear® (Alcon); Comfort Tears® (Pilkington Barnes Hind); GenTeal® (Ciba Vision); Isopto-Tears® (Alcon); Tears Naturale® (Alcon); Lacril® (Allergan).

Productos con lágrimas artificiales (basados en polivinil-alcohol): Hypotears® (Iolab); Liquifilm Tears® (Allergan); Tears Plus® (Allergan).

Productos con lágrimas artificiales (basados en glicerina): Dry Eye Therapy® (Bausch y Lomb); Eye Lube A® (Optopics).

Lubricantes oculares (basados en petrolato): Lacri-Lube® S.O.P. (Allergan); Akwa Tears® (Akorn).

Agentes hiperosmóticos para uso tópico

CLORURO DE SODIO HIPERTÓNICO

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

El estroma de la córnea es el estrato medio localizado entre el estrato epitelial externo (en la superficie del ojo) y el estrato simple epitelial interno (denominado endotelio corneal). El estroma consiste en bandas de colágeno muy organizadas y de unos pocos queratocitos (fibroblastos). El espacio entre las bandas de colágeno es crítico para mantener la transparencia absoluta de la córnea. Este espacio es alterado cuando ingresa líquido en el estroma. Rodeado por agua hacia el exterior (lágrimas) y el interior (humor acuoso), la deshidratación relativa del estroma es mantenida por un mecanismo activo de bomba dependiente de ATP presente en las células endoteliales corneales. La degeneración del endotelio corneal es un problema relativamente común del ojo en los caninos gerontes y es una alteración genética conocida en el Boston terrier y en el Chihuahua. El líquido está continuamente filtrando hacia el estroma corneal a través de la película lagrimal y el humor acuoso (pasando entre las células del endotelio corneal). Cuando la capacidad de bombeo del endotelio se deteriora, la retención de líquido en el estroma causa dos problemas. Eventualmente, se puede desarrollar deterioro visual. La otra complicación común es el desarrollo de úlceras corneales. El líquido edemático retenido en la córnea se acumula en sacos denominados ampollas, que progresivamente migran hacia la superficie de la córnea y drenan a través de y rompen el epitelio superficial. Esto conduce a la formación de erosiones corneales dolorosas y de muy lenta cicatrización en los caninos (úlceras refractarias tipo II). Los agentes hiperosmóticos aplicados 2-3 veces por día ayudan a prevenir la recurrencia de las ampollas y subsecuente formación de úlceras después que las erosiones han cicatrizado. Debido a que los agentes osmóticos requieren una barrera epitelial intacta en la cual inducir un gradiente de presión (la preparación comercial tiene cloruro de sodio al 5% vs cloruro de sodio al 0,9% en los líquidos corporales), no serán efectivos respecto de la cicatrización de úlceras corneales rebeldes. Estos productos simplemente ayudan a prevenir la nueva formación de úlceras una vez establecida una barrera epitelial intacta. Puede decirse que estos agentes simplemente agravan la irritación ya presente, cuando se usan en una etapa de queratitis ulcerativa.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Muro 128® (cloruro de sodio al 5%) en gotas o ungüento oftálmico se aplica 2 a 3 veces por día sobre una base indefinida en la superficie ocular con degeneración del endotelio corneal para prevenir la ulceración. Ante la presentación de una úlcera corneal, el tratamiento se suspende y remplaza por antibióticos y un midriático en asociación con los procedimientos que promueven la cicatrización de las úlceras corneales refractarias. Muro 128 en gotas está disponible al 2% y 5%. La formulación en ungüento está disponible al 5%. Debido al tiempo limitado de contacto que tienen las gotas, no se debe considerar el uso del producto al 2% en los animales. Dado el tiempo de contacto prolongado asociado con el ungüento, este producto al 5% es, probablemente, la mejor opción entre los disponibles para su uso en animales.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Cloruro de sodio (solución oftálmica al 2%): envases de 15 ml; Adsorbonac® (Alcon), Muro 128® (Bausch y Lomb); (productos de venta libre).

Cloruro de sodio (solución oftálmica al 5%): envases con 15 ml; *Adsorbonac*® (Alcon), *Muro* 128® (Bausch y Lomb), *AK-NaCl*® (Akorn), *Muroptic-5*® (Optopics); (productos de venta libre).

Cloruro de sodio (ungüento oftálmico al 5%): envases de 15 ml; Muro 128® (Bausch y Lomb), AK-NaCl® (Akorn); (productos de venta libre).

GLUCOSAMINOGLICANOS POLISULFATADOS

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

Los glucosaminoglicanos polisulfatados (Adequan® -Luitpold) inhiben una serie de enzimas (lisozima, hialuronidasa y serina proteasas), disminuyen la síntesis de prostaglandina E2, reducen la producción de radicales superóxido tóxicos y aumentan la síntesis de proteoglicanos y ácido hialurónico del colágeno. De esta manera, los glucosaminoglicanos polisulfatados, desarrollados en su origen para la osteoartritis degenerativa, tienen propiedades intrigantes, que sugieren utilidad en el manejo de la úlcera corneal. Han mostrado ser, anecdóticamente, efectivos para promover la cicatrización en las úlceras corneales indolentes en caninos, pero no se han publicado trabajos en esta especie hasta la fecha. Un estudio brasilero informó que cuando se usa una formulación con glucosaminoglicanos polisulfatados al 5% sobre úlceras indolentes en equinos, el 86% de los ojos tratados se considera cicatrizado a las 3 semanas de haber comenzado el tratamiento.

La fibronectina y los factores de crecimiento epidérmico también han sido aplicados en el tratamiento de las úlceras indolentes, pero aún se deben publicar estudios científicos concernientes a su eficacia. Al momento de esta publicación, la queratectomía sigue siendo el tratamiento más confiable para las úlceras indolentes.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Se coloca en el ojo afectado 1 gota de solución de glucosaminoglicanos polisulfatados al 5% en lágrimas artificiales, 3 veces por día.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ninguno. Sin embargo, el producto inyectable Adequan® (aprobado para uso veterinario) puede ser diluido 1:1 con lágrimas artificiales estériles para producir una solución de glucosaminoglicanos polisulfatados al 5%.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Sustancias viscoelásticas

Las sustancias viscoelásticas son vitales para la cirugía ocular, porque minimizan la pérdida de líquido desde la cámara anterior mientras mantienen el espacio intraocular durante los procedimientos quirúrgicos. La pureza y la integridad de las sustancias

viscoelásticas aseguran la protección de los tejidos durante y después de la cirugía. Por lo general, las sustancias viscoelásticas son de dos categorías: cohesivas (que tienden a mantenerse juntas) y dispersivas (las cuales tienen más probabilidad de difundir fuera de la cámara anterior). Las cohesivas crean y mantienen muy bien el espacio en la cámara anterior y ayudan a estabilizar el tejido. Estas sustancias viscoelásticas son fáciles de lavar al final del procedimiento pero también, desafortunadamente, fáciles de remover durante el proceso de facoemulsificación. Las sustancias dispersivas, que tienen menos viscosidad, permanecen en el ojo con más facilidad, lo que las hace aptas para los casos difíciles. Son también excelentes para varias maniobras, como por ej., recuperar un fragmento lenticular perdido, intentar viscoelevar la corteza o separar una pequeña pieza que continúa fijada a la punta del facoemulsificador. Los cirujanos oftalmólogos deben estar familiarizados con las ventajas y las desventajas de varias sustancias viscoelásticas y deben comprender las limitaciones que pueden encontrar si eligen apoyarse en una sola de ellas. La lealtad de los oftalmólogos veterinarios a una marca comercial es merecida, ya que los productos nuevos que aparecen en este campo suelen dar lugar a desastres quirúrgicos.

Las sustancias viscoelásticas son también vitales para el remplazo de lágrimas.

ÁCIDO HIALURÓNICO

Indicaciones/Farmacología

El ácido hialurónico es un azúcar complejo natural de la familia glucosaminoglicano y es un polímero de cadena larga que contiene repetidas unidades disacáridas de Na-glucuronato-N-acetilglucosamina. Está indicado como adyuvante quirúrgico en la extracción de cataratas (intra y extracapsular), implantes intraoculares, transplante corneal, filtración por glaucoma y fijación de retina. En las cirugías del segmento anterior del ojo, la instilación de ácido hialurónico sirve para mantener una cámara anterior profunda dentro del endotelio corneal y otros tejidos circundantes. Además, su viscoelasticidad ayuda a empujar el vítreo e impedir la formación de una cámara plana posoperatoria. En la cirugía del segmento posterior, sirve como adyuvante quirúrgico para separar con suavidad, maniobrar y sostener los tejidos. El ácido hialurónico crea un campo transparente de visión y, por lo tanto, facilita la inspección intra y posquirúrgica de la retina y la fotocoagulación.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una cantidad suficiente de ácido hialurónico (en general en una concentración de 10%) es introducida cuidadosa y lentamente (usando una cánula o aguja) dentro de la cámara anterior. La in-yección de ácido hialurónico puede llevarse a cabo antes o después de abordar el cristalino. La inyección previa tiene la ventaja adicional de proteger el endotelio corneal de un posible daño originado en la remoción del cristalino con catarata. El ácido hialurónico también puede ser usado para cubrir el instrumental quirúrgico y el implante intraocular previo a su inserción. Se puede inyectar una cantidad adicional durante la cirugía, para remplazar cualquier pérdida de ácido hialurónico ocurrida durante la manipulación quirúrgica. Las soluciones tópicas de ácido hialurónico son también usadas para proveer un escudo viscoelástico a la córnea y proveer alivio prolongado de la molestia causada por la cirugía ocular.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Ácido hialurónico (solución al 10%): jeringas prellenadas de 2 ml; *Hylartin-V*® (Pfizer Pharmacia); *I-Drop Med*® solución al 0,3%, en envases monodosis libres de conservantes, 20 unidades x 1 ml cada una.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ácido hialurónico al 10% y al 23%; Healon® (Pfizer); (Rx).

Agentes oftálmicos citotóxicos

CISPLATINO (EN ESFERAS)

Indicaciones/Farmacología

Las esferas biodegradables con 1,6 mg de cisplatino se emplean para la quimioterapia intralesional en varias neoplasias cutáneas, que incluyen el carcinoma de células escamosas y sarcoides en equinos. Un estudio retrospectivo reciente sobre una serie de casos demostró que el implante de esferas con cisplatino en neoplasias cutáneas fue un método efectivo para el tratamiento de estos tumores. La implantación de las esferas disponibles en el comercio consume menos tiempo y es más segura que la inyección intralesional de agentes citotóxicos suspendidos en aceites fijos.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO:

Matrix III esferas de cisplatino: 1,6 mg por cada esfera de 3 mm; 3 esferas por paquete; (Royer Biomedical, Inc); (Rx).

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

5-FLUOROURACILO

Indicaciones/Farmacología/Posologías sugeridas

El 5-fluorouracilo es un potente quimioterapéutico citotóxico empleado para el tratamiento tópico del carcinoma de células escamosas limbal y palpebral del equino. Es también usado como un antimetabolito para limitar la fibrosis sobre el cuerpo de los gonioimplantes utilizados para el desvío artificial del humor acuoso fuera del ojo con glaucoma, así como también para mejorar la capacidad de filtrado a largo plazo del implante.

Se aplica una solución al 1% en el ojo afectado, 3 veces al día.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Debe ser elaborado en forma magistral a partir del producto inyectable por un farmacéutico bien entrenado en un gabinete de bioseguridad aprobado para la preparación de agentes citotóxicos.

MITOMICINA-C

Indicaciones/Farmacología

La mitomicina-C es un potente quimioterapéutico citotóxico em-

pleado para el tratamiento tópico en el carcinoma de células escamosas palpebral y limbal del equino. También es usado como antimetabolito para limitar la fibrosis sobre el cuerpo de los gonio-implantes utilizados para el desvío artificial del humor acuoso fuera del ojo con glaucoma y también para mejorar la capacidad de filtrado a largo plazo del implante.

Posologías sugeridas/Precauciones

En un comienzo, se aplica una solución al 0,4%, seguida por una solución al 0,04%, por vía tópica, 3 veces por día durante 21 días.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Debe ser elaborado magistralmente a partir del producto inyectable por un farmacéutico apropiadamente entrenado en un gabinete de bioseguridad aprobado para la preparación de agentes citotóxicos.

Simpaticomiméticos

COCAÍNA

(PARA USO OFTÁLMICO)

Indicaciones/Farmacología

La cocaína es un simpaticomimético de acción indirecta, usado para el diagnóstico de los síndromes de desnervación del par craneano III, como el síndrome de Horner. La cocaína impide la recaptación de la norepinefrina dentro de las neuronas posganglionares y, por lo tanto, amplifica la respuesta de dilatación pupilar en las neuronas desnervadas hipersensibles.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

El producto debe ser elaborado magistralmente por un farmacéutico entrenado.

HIDROXIANFETAMINA

Indicaciones/Farmacología

La hidroxianfetamina es un simpaticomimético de acción indirecta, usado para el diagnóstico de los síndromes de desnervación del par craneano III, como el síndrome de Horner. Estimula la liberación de norepinefrina desde las neuronas posganglionares y, por lo tanto, amplifica la respuesta de dilatación pupilar en las neuronas desnervadas hipersensibles.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.

PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA: Ninguno.

Debe ser elaborado magistralmente por un farmacéutico entrenado.

Agentes anticolagenasa

ACETILCISTEÍNA

Indicaciones/Farmacología

La acetilcisteína es un agente mucolítico también empleado para detener el efecto fundente de las colagenasas y proteasas sobre la córnea. Actúa a través de la inhibición de las metaloproteinasas, pero se cree que no es útil cuando tal efecto es causado por agentes infecciosos.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

En solución al 2% se emplea 1 gota en el ojo afectado cada 1-2 horas durante las primeras 24 horas y luego 3-4 veces por día durante los siguientes 7-10 días. La solución de acetilcisteína se diluye con lágrimas artificiales hasta llegar a una concentración final de 5% antes de ser administrada, ya que las soluciones comercializadas al 10% y al 20% son irritantes tópicos. La acetilcisteína posee olor desagradable, tipo azufre, y los propietarios deben ser informados que este olor no indica deterioro de la droga. La acetilcisteína es inestable a temperatura ambiente y las soluciones deben ser refrigeradas.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno. PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Ninguno: Mucomyst® (solución para inhalación al 10% y 20%) puede formularse al 5% con lágrimas artificiales.

EDETATO DISÓDICO

Indicaciones/Farmacología

El edetato disódico (sodio EDTA) es un quelante también usado para detener el efecto fundente de las colagenasas y proteasas sobre la córnea. Actúa a través de la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz, pero se cree que no es útil cuando tal efecto es causado por agentes infecciosos. Como el efecto del EDTA sobre las metaloproteinasas es reversible, debe ser administrado varias veces al día para ser efectivo.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Solución al 0,05-1% aplicada como 1 gota en el ojo afectado, varias veces al día.

Formas posológicas/Estado de aprobación

PRODUCTOS APROBADOS PARA USO VETERINARIO: Ninguno.
PRODUCTOS APROBADOS EN MEDICINA HUMANA:

Las soluciones con EDTA deben ser preparadas magistralmente por un farmacéutico entrenado.

Principios para los productos oftálmicos magistrales

GIGI ANDERSON, DICVP

Consideraciones físicoquímicas para las preparaciones oftálmicas magistrales

La disponibilidad de productos comerciales aptos para cada indicación oftálmica veterinaria es muy improbable. Muchos agentes usados en oftalmología veterinaria ya no son más comercializados o nunca lo

fueron. Ejemplos de estos agentes que son comúnmente utilizados por los veterinarios, pero que ya no están más disponibles en el comercio incluyen oxitetraciclina en ungüento oftálmico, idoxuridina en solución y ungüento oftálmico, miconazol en solución, vidarabina en solución oftálmica, trifluridina en solución oftálmica, tetraciclina en solución oftálmica, solución de rosa de Bengala y cloranfenicol en ungüento oftálmico. Aun cuando estén comercialmente disponibles, los productos pueden tener una inapropiada concentración para alcanzar el efecto terapéutico en un paciente dado (por ej., la ciclosporina A) o pueden tener agentes y excipientes que causan efectos adversos en los pacientes animales (por ej., sulfato de neomicina en felinos). En otros casos, no hay un producto disponible en el comercio y debe ser elaborado a partir de otras drogas no oftálmicas o a partir de drogas químicas a granel (por ej., solución oftálmica de acetilcisteína y solución oftálmica de edetato disódico). Por estas razones, los farmacéuticos son llamados con frecuencia para elaborar productos que serán utilizados en el ojo del animal. Estos productos pueden ser administrados por vía tópica en forma de solución, suspensión o ungüento, por inyección peri o intraocular, placas de colágeno implantadas con droga, lentes de contacto descartables impregnados en droga con sistemas de liberación. La calidad y la esterilidad de estos productos son puntos críticos. Para asegurarse una adecuada estabilidad, uniformidad y esterilidad, la American Society of Health-Systems Pharmacists y la United States Pharmacopoeial (USP) Convention han publicado pautas para la preparación magistral de productos oftálmicos. Estas pautas abarcan los siguientes puntos de interés.

Validación de la formulación

Antes de elaborar cualquier producto para uso oftálmico, el farmacéutico debe obtener la documentación que sustancia la estabilidad, la seguridad y el beneficio de la formulación requerida. Los farmacéuticos pueden llamar al fabricante de la droga, dirigirse a la bibliografía principal, llamar a centros oftalmológicos regionales o a organizaciones de elaboración magistral profesionales para obtener tal información. Cuando no se dispone de ella, el farmacéutico debe emplear el criterio profesional para determinar la aptitud de la formulación para su uso oftálmico. Los factores a considerar para ejercer este criterio incluyen: esterilidad, tonicidad, pH y neutralización, toxicidad de la droga, necesidad de conservantes, solubilidad, estabilidad del vehículo elegido, viscosidad, envoltorio y cualquier precaución necesaria relacionada con los posibles residuos de la droga en animales productores de alimento para consumo.

Documentación

Para cada producto oftálmico elaborado en forma magistral se debe hacer un procedimiento escrito y mantenerlo en un lugar fácilmente recuperable. Esta hoja maestra debe indicar el nombre del producto, la formulación, las especificaciones y el origen de cada ingrediente usado, los pesos y las medidas de cada uso de ellos, el equipo requerido, una completa descripción de cada paso realizado en la elaboración del producto con especial mención de las técnicas asépticas utilizadas y cuál es el método apropiado de esterilización final, fecha de vencimiento, requerimientos de almacenamiento, requerimientos específicos de envoltorio, prospecto y prospecto auxiliar, pruebas de control de calidad realizadas y referencias para la fórmula. Los registros de producción para cada lote deben incluir la fecha de elaboración, número de lote asignado, número de fabricante y lote, y fecha de vencimiento de cada ingrediente usado, aprobación por el fabricante y el controlador, la cantidad elaborada y la fecha de vencimiento proyectada para el lote.

Esterilidad

Las formulaciones oftálmicas deben ser elaboradas bajo condiciones asépticas. La esterilidad es la consideración más importante para los productos oftálmicos. Los productos oftálmicos contaminados pueden provocar infecciones oculares que conducen a la ceguera o hasta la pérdida del ojo, en especial cuando se presentan patógenos tales como Pseudomonas. Las infecciones oculares por contaminación también pueden conducir a infecciones sistémicas que requieran la hospitalización y pueden hasta provocar la muerte. Todos los productos oftálmicos deben ser elaborados bajo una campana de flujo laminar, que debe ser controlada anualmente, y se debe contar con la certificación de rendimiento aceptable. Es también importante notar que la campana de flujo laminar no garantiza la esterilidad. El farmacéutico que elabora productos magistrales también debe usar una técnica aséptica impecable cuando se manejan productos que van a ser usados en el ojo. Todos los productos deben ser esterilizados después de haber realizado la formulación en la campana de flujo laminar. La esterilización del producto final se alcanza con mayor facilidad por medio de la filtración a través de filtros de 0,2 μm, los cuales también removerán partículas. Este método es sólo apto para soluciones oftálmicas. Las suspensiones y los ungüentos oftálmicos deben ser esterilizados por otros medios para evitar filtrar la misma droga activa. Otros métodos de esterilización disponibles para los farmacéuticos incluyen calor seco, autoclave y por gas de óxido de etileno. La radiación gamma es también comercialmente disponible para la esterilización en masa, pero es muy costosa. También se pueden agregar conservantes para evitar el desarrollo bacteriano, en especial si el envase es elaborado para múltiples usos. El conservante elegido debe ser compatible con la droga activa y excipientes, así como también debe ser atóxico para el ojo o el paciente. En la Tabla 1, se muestran los conservantes utilizados con mayor frecuencia y las concentraciones máximas.

Tabla 1. Agentes usados como conservantes en productos oftálmicos

Agente	Máxima concentración (en %)		
Benzalconio, cloruro de	0,01		
Bencetonio, cloruro de	0,01		
Acetato fenilmercúrico	0,004		
Nitrato fenilmercúrico	0,004		
Metilparaben	0,2		
Propilparaben	0,04		
Tiomersol	0,01		
Clorobutanol	0,5		

^{*} Tal como es recomendado por el Panel Asesor de Revisión de la FDA para los productos oftálmicos de venta libre

Claridad/Transparencia

Las drogas preparadas como soluciones oftálmicas deben estar libres de partículas extrañas. Esto puede lograrse por medio de la filtración, usando una aguja con filtro de 0,45 µm adosada a una jeringa estéril, o por medio del uso de agentes clarificadores tales como polisorbato 20 (máximo de 1%) y polisorbato 80 (máximo de 1%). Las drogas preparadas como suspensiones oftálmicas obviamente que no pueden ser filtradas, pero deben ser de un tamaño de partícula tal que no irrite ni raspe la córnea. Se requiere una forma micronizada de la droga. El uso de un molinillo es muy recomendado para disminuir el tamaño de las partículas, para los ungüentos oftálmicos.

Tonicidad

Los productos oftálmicos no necesitan ser isotónicos, si el tiempo de contacto con la córnea es sólo de unos pocos minutos. El ojo puede tolerar un rango de 200 a 600 mOsm/L durante cortos períodos de tiempo. Para los ungüentos, soluciones irrigantes y productos que permanecerán en contacto con el ojo durante más de unos pocos minutos deben usarse productos isotónicos. Los agentes hipotónicos pueden causar edema corneal y los agentes hipertónicos pueden deshidratar la córnea y causar dolor. El líquido lagrimal y la solución salina normal tienen idéntica presión osmótica, lo que hace que el cloruro de sodio al 0,9% sea un excelente vehículo para los productos oftálmicos. Para los productos que son hipotónicos, se pueden usar las equivalencias de cloruro de sodio para determinar cuánto cloruro de sodio se necesitará para rendir el producto isotónico.

Amortiguación y pH

Las preparaciones oftálmicas son, por lo general, amortiguados en un rango de 4,5 a 11,5. La amortiguación es necesaria para proveer la máxima estabilidad de la droga, o para la comodidad y la seguridad del paciente. Los alcaloides tales como atropina y pilocarpina son, en general, amortiguados. Si la actividad y la estabilidad de la droga no dependen del pH, y el pH del producto no es irritante, se podrá omitir el uso de amortiguadores en la formulación. Los empleados con frecuencia en las preparaciones oftálmicas incluyen el amortiguador Palitzsch, ácido bórico, ácido bórico/borato de sodio, acetato de sodio/ácido bórico, fosfato modificado de Sorensen, solución amortiguadora de Atkins v Pantin, amortiguador de Feldman y amortiguador oftálmico de Gilford. Las formulaciones de estas soluciones y las relaciones requeridas para alcanzar el pH deseado están referenciadas en el International Journal of Pharmaceutical Compounding, Vol 2, N° 3 mayo/junio 1998.

Favorecedores de la viscosidad

Debido a que las lágrimas y reflejos palpebrales reducen la cantidad total de la droga disponible para la penetración, un aumento del tiempo de residencia en el ojo aumentará la absorción. Incrementar la viscosidad de la droga es la forma más común de prolongar el tiempo de contacto. La metilcelulosa es el agente utilizado con mayor frecuencia y, por lo general, es formulada a una concentración de 0,25%. La hidroxipropilmetilcelulosa se usa a una concentración de 0,5-1%. El polivinil alcohol también se ha empleado a una concentración de 0,5-1% (peso/volumen). Los agentes usados para aumentar la viscosidad de los productos oftálmicos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Agentes usados para aumentar la viscosidad de las soluciones y las suspensiones oftálmicas

Agente	Máxima concentración (en %)
Hidroxietilcelulosa	0,8
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,0
Metilcelulosa	2,0
Polivinil alcohol	1,5
Polivinilpirrolidona	1,7

Control de calidad

Los productos terminados deben ser completamente inspeccionados en busca de transparencia y uniformidad. El pH del producto

final debe ser siempre controlado y el valor registrado en la fórmula maestra para ese lote. La mayoría de los productos elaborados magistralmente deben tener un pH de 5-7, a menos que se indique lo contrario, para lograr la estabilidad o penetración en el tejido ocular. Los practicantes que elaboran grandes volúmenes de productos oftálmicos deben realizar pruebas periódicas para asegurarse la esterilidad. Varias agencias ofrecen este servicio. Se puede consultar la facultad de farmacología más cercana para obtener una lista de proveedores.

Envoltura

Las preparaciones oftálmicas deben ser empaquetadas en frascos goteros estériles (de vidrio o plástico) o se pueden colocar dosis individuales en jeringas estériles con cobertores de punta estériles. Los ungüentos deben ser colocados en pomos estériles con la cabeza sellada por calor.

Fecha de vencimiento

Los estándares de la USP/NF para la preparación de medicamentos oftálmicos indican que, a menos que se documente otra cosa, la fecha de vencimiento para las formulaciones que contienen agua es de 14 días. Para los líquidos no acuosos, la recomendación es de no más del 25% del tiempo remanente hasta la fecha de vencimiento del producto de origen o 6 meses, lo que se cumpla antes. Para todos los demás productos, la fecha de vencimiento debe ser la duración del tratamiento o 30 días, lo que se cumpla antes. Estas recomendaciones de fechas de vencimiento pueden ser extendidas en vistas a la información válida, sostenida, sobre estabilidad conducida científicamente.

Consideraciones para el uso de productos oftálmicos en pacientes veterinarios

Los pacientes veterinarios experimentan muchas de las enfermedades y alteraciones oftálmicas que presentan las personas y, a menudo, los tratamientos se basan en aquellos de la medicina humana. Sin embargo, los animales tienen varias características relacionadas con la especie que podrían hacer que las terapias diseñadas para las personas fallen o sean tóxicas. Características conductuales, tales como el acicalamiento, pueden reducir en grado significativo el tiempo de contacto de los agentes oftálmicos con el ojo y aumentar la exposición sistémica a través de la ingestión. Es necesario considerar diferencias anatómicas, tales como el tamaño. Los equinos y otros animales grandes pueden simplemente elevar sus ojos y dejarlos fuera del alcance de sus cuidadores, si los tratamientos oftálmicos son objetables. Se han creado dispositivos especiales para la liberación del producto para tratar a estos pacientes. Los sistemas de lavado subcutáneo palpebral son pasados como túneles por debajo de la piel sobre la ceja del animal y permiten el pasaje del medicamento a través de largos catéteres que son fácilmente alcanzados por los cuidadores. Los animales productores de alimento requieren una consideración especial. La absorción sistémica de los productos oftálmicos en los animales productores de alimento podría dar como resultado la presencia de residuos prohibidos en el alimento destinado para consumo humano.

Principios generales de la penetración ocular

Penetración corneal

Por lo general, las drogas deben ser administradas por vía tópi-

ca para el tratamiento de las alteraciones corneales e intraoculares. Si bien el ojo parecería ser un blanco fácil para la administración tópica, tiene varias barreras anatómicas que previenen el ingreso de sustancias extrañas. La producción instantánea de lágrimas, el fuerte reflejo palpebral y los estratos alternantes de tejido lipofílico e hidrofílico son todos factores que trabajan juntos para evitar la entrada de sustancias extrañas. El tejido transparente conocido como córnea cubre la superficie visible externa del ojo entre los párpados. La córnea debe ser transparente para permitir la visión, y la naturaleza ha permitido esto al omitir la presencia de vasos sanguíneos en ella. Debido a esta falta de tejido vascular, las drogas administradas por vía sistémica no penetran la córnea. Esta estructura está compuesta por varias capas de tejido lipofílico (capas externas) e hidrofílico (capas internas). Para que una droga administrada por vía tópica ingrese por completo en la córnea, debe ser capaz de existir en equilibrio entre las formas ionizadas y las no ionizadas (por ej., cloranfenicol, atropina y pilocarpina). La mayoría de los antibióticos son hidrosolubles y no penetrarán en las capas lipofílicas externas de la córnea, a menos que se presenten úlceras. El pequeño peso molecular (<350) y la alta concentración local de las drogas también aumentarán la penetración, aún cuando ellas estén ionizadas o sean hidrofílicas. La administración tópica es ideal para permitir concentraciones locales muy altas de medicamento sobre la córnea. Para que una droga administrada en forma tópica alcance la cámara anterior y se una a las estructuras intraoculares (por ej., cuerpos ciliares, humor acuoso), debe pasar a través de la córnea. Las drogas también pueden alcanzar la cámara anterior en cierta extensión por medio de la absorción pasiva a través de la conjuntiva.

Puntos claves para la penetración corneal de las drogas:

- lipofilica
- equilibrio entre las formas ionizadas y no ionizadas
- pequeño peso molecular (<350)
- altas concentraciones locales

Penetración intravitrea

Las drogas administradas por vía tópica alcanzan el vítreo sólo en muy pequeñas concentraciones. Para tratar cuadros graves presentes en la cámara anterior (uveítis) así como también alteraciones intravítreas, deben ser administradas por inyección periocular o intraocular. Las rutas perioculares incluyen la inyección subconjuntival y la inyección volcada por debajo de la cápsula de Tenon, mientras que las rutas intraoculares son la invección intracameral (directamente en el humor acuoso) o intravítrea (directamente en el humor vítreo). Las inyecciones perioculares pueden ser administradas bajo sedación y anestesia tópica. Las inyecciones intraoculares son solamente realizadas en la sala de cirugía con el paciente completamente anestesiado. Estas rutas saltean las defensas químicas y físicas externas, y permiten una mejor concentración de la droga en el vítreo. El volumen de administración por estas vías es relativamente pequeño. Las invecciones perioculares no deben exceder 0,5-1 ml en los pequeños animales y 2 ml en los grandes animales. Las invecciones intraoculares no deben exceder 0,1 ml en los animales pequeños y 0,25 ml en los grandes animales, debido al riesgo de aumentar la presión intraocular. Las drogas inyectadas dentro del ojo deben ser libres de conservantes y amortiguadores.

Tabla 3. Vías de tratamiento para un blanco ocular dado

Tejido	Vías de administración Tópica, sistémica		
Párpados			
Superficie corneal	Tópica		
Segmento anterior	Tópica, si hay buena penetración o enfermedad leve. Sistémica, si hay penetración deficiente o enfermedad grave		
Segmento posterior	Inyección sistémica o intraocular (rara vez)		
Cualquier sitio en el que múltiples dosificaciones no sean prácticas	Inyección subconjuntival con un producto de depósito.		

Preguntas para reflexionar previo a la elaboración magistral de productos oftálmicos

- 1. ¿Dónde está el blanco (objetivo) del tratamiento? (párpados, superficie corneal, córnea, segmento anterior, segmento posterior)
- 2. ¿Cuál es la característica de la droga?

- Lipofílica o hidrofílica?
- ¿Cuál es el peso molecular?
- ¿Cuál es la toxicidad inherente de la droga para el ojo (gentamicina)? ¿Para el cuidador del animal (cloranfenicol)? ¿Para el paciente (sulfato de neomicina en felinos)?
- ¿Hay datos que apoyen cuál es la concentración necesaria para la penetración corneal?
- ¿Es la droga soluble en un vehículo que no sea tóxico para los ojos?
- ¿Si no es soluble, el tamaño de la partícula de la suspensión o el ungüento raspará la córnea o la conjuntiva?
- ¿Cuál es el pH del producto final? ¿Está dentro de un rango aceptable para evitar la irritación (4,5-11,5)?
- ¿Cuál es la tonicidad del producto final? ¿hipertónico? ¿hipotónico? ¿Durante cuánto tiempo el producto estará en contacto con la córnea si no es isotónico?
- ¿Necesita la viscosidad ser aumentada a los efectos de prolongar el tiempo de contacto de la droga con el ojo? ¿Qué agente es compatible?
- ¿Cuánto durará el tratamiento? ¿El producto requerirá conservantes si se emplea un envase para múltiples dosis durante un tiempo prolongado? ¿Cuál es el conservante compatible?

Agentes dermatológicos para uso tópico

La siguiente sección expone muchos de los ingredientes activos y las correspondientes preparaciones usados por vía tópica para cumplir su acción local en medicina veterinaria. Se incluyen tanto productos aprobados para uso veterinario como algunos de uso humano que pueden ser útiles. Los ingredientes activos se enumeran según su clase terapéutica. Los productos que son aplicados por vía tópica, pero que tienen absorción sistémica y se usan principalmente por sus efectos sistémicos pueden hallarse en la sección de monografías generales. Para información adicional véanse los prospectos completos de los productos veterinarios.

Revisión y contribución: Sandra Koch, DVM, MS, DACVD Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Minnesota St. Paul, MN

Andrea G. Cannon DVM, DACVD Dermatología y Alergia Animal Rocklin, CA; Modesto, CA; Boise, ID

Antipruríticos no corticosteroides para uso tópico

ALUMINIO, ACETATO DE, EN SOLUCIÓN (SOLUCIÓN DE BUROW O DE BUROW MODIFICADA)

Para uso ótico, diríjase al Apéndice de Preparaciones óticas

Indicaciones/Acciones

La solución de Burow, un agente antiprurítico astringente, puede ser útil para el tratamiento adyuvante de la dermatitis húmeda. La solución de Burow también tiene cualidades acidificantes y es levemente antiséptica.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

El uso tópico de la solución de Burow (sola) suele hacerse como una compresa o un vendaje húmedo. En la mayoría de los casos, se recomienda su aplicación durante 15-30 minutos y el área afectada se seca al aire entre cada aplicación. La frecuencia de uso debe basarse en la necesidad pero, a menudo, se administra cada 4-6 horas. Los productos aprobados para uso veterinario que contienen hidrocortisona pueden ser aplicados en forma directa. Como los productos con solución de Burow se presentan en varias formulaciones (polvo o tabletas para disolver en líquido), véanse las instrucciones incluidas en cada producto para realizar las diluciones apropiadas. Aquellas de 1:40, 1:20 o 1:10 son las usadas con más frecuencia.

No usar un vendaje plástico u oclusivo que impida la evaporación. Utilizar agua a temperatura ambiente para la disolución y la aplicación. Evitar el contacto con los ojos. Los propietarios deben lavarse las manos después de su administración o usar guantes en cada aplicación.

Puede causar irritación cutánea en algunos pacientes.

Productos tópicos con acetato de aluminio en solución aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Cort/Astrin® (Vedco)	solución: todos los productos contienen hidrocortisona al 1% y solución de Burow al 2%	venta libre	Frasco gotero de 30 ml; envase con 480 ml
Corti-Derm® (Phoenix)	solución	venta libre	30 ml
Hydro-Plus® (Phoenix)	solución	venta libre	30 ml, 60 ml y 480 ml
Bur-O-Cort 2:1® (Q.A.Labs)	solución	venta libre	30 ml y 480 ml
Hydro-B 1020® (Butler)	solución	venta libre	30 ml, 60 ml y 480 ml

Productos tópicos con acetato de aluminio aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Bluboro Powder ® (Allergan Herbert)	polvo en sobre: sulfato de aluminio y acetato de calcio (1,8 g)	venta libre	12 o 100 sobres por caja. Un sobre es disuelto en 480 ml de agua en relación 1:40, logrando una solución de Burow modificada al 2,5%
Domeboro Powder® (Miles)	<i>polvo en sobre:</i> sulfato de aluminio y acetato de calcio	venta libre	12 o 100 sobres por caja; un sobre es disuelto en 480 ml de agua en una relación 1:40 logrando una solución de Burow modificada al 2,5%
Pedi-boro Soak Paks® (Pedinol)	polvo en sobre: sulfato de aluminio y acetato de calcio (2,7 g)	venta libre	12 o 100 sobres por caja. Un sobre es disuelto en 480 ml de agua en una relación 1:40, logrando una solución de Burow modificada al 2,5%

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Buro-Sol® (Doak)	polvo en sobre: acetato de aluminio (0,23%)	venta libre	12 sobres/caja
Domeboro Tablets® (Miles)	tabletas efervescentes: sulfato de aluminio y acetato de calcio	venta libre	12 o 100 tabletas/caja; 1 tableta es disuelta en 480 ml de agua en una relación 1:40 dando una solución de Burow modificada al 2,5%
Burow's solution (varios)	solución: acetato de aluminio (solución de Burow)	venta libre	Envase con 480 ml

DIFENHIDRAMINA, CLORHIDRATO DE (PARA USO TÓPICO)

Benadryl®

Para uso sistémico, véase la monografía incluida en la sección principal

Indicaciones/Acciones

La difenhidramina, un antihistamínico de primera generación, tiene cierta actividad anestésica local que, probablemente, es su principal mecanismo antipruriginoso. La difenhidramina puede ser absorbida en forma transdérmica en pequeñas cantidades, pero esto no causaría efectos colaterales sistémicos.

Precauciones/Efectos adversos

Evitar el contacto con los ojos o las membranas mucosas. No aplicar en áreas ampolladas o rezumantes de la piel. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando la administran.

El uso prolongado podría causar irritación local y/o hipersensibilización.

Productos tópicos con clorhidrato de difenhidramina aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Hista-Calm Spray® (Virbac)	aerosol: 2%	venta bajo receta	En un medio acuoso. Contiene además ácidos grasos esenciales omega 3 y 6. 59 ml. Agitar bien antes de usar; autorizado para uso en caninos y felinos 2-3 veces por día
Resihist® Leave-On Conditioner (Virbac)	acondicionador: 2%	venta bajo receta	Agua, alcohol cetílico. 240, 480 ml. Autorizado para uso en caninos y felinos
Histacalm® Shampoo (Virbac)	champú: 2%	venta bajo receta	Harina de avena coloidal; contiene además ácidos grasos omega 6. 240, 480 ml; 3,8 L. Autorizado para uso en caninos y felinos

Productos tópicos con clorhidrato de difenhidramina aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Los productos incluyen: Benadryl®, Dermamycin®, Ziradryl®, Caladryl® (varios fabricantes; se pueden encontrar otros nombres comerciales como Maximum Strength, etc.)	loción: 1% gel: 1%, 2%	venta libre	Estos productos también contienen astringentes (calamina, acetato de cinc), otros antihistamínicos (pirilamina) y/o contrairritantes (mentol, alcanfor)

PRAMOXINA, CLORHIDRATO DE (PARA USO TÓPICO)

Indicaciones/Acciones

Anestésico local y de superficie para los nervios periféricos, no relacionado estructuralmente con los anestésicos tipo procaína; la pramoxina es agregada, a menudo, a otros agentes tópicos para reducir el dolor y/o la picazón.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Según las instrucciones incluidas en el prospecto del producto, la pramoxina al 1% puede ser aplicada cada 3-4 horas. El efecto anestésico local máximo ocurre en 3-5 minutos posteriores a la aplicación. Proporciona sólo efecto temporario.

Evitar el contacto con los ojos; la pramoxina es demasiado irritante para uso oftálmico. Siguiendo las instrucciones del producto, los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando lo administran.

Los efectos adversos son improbables, pero es posible la presentación de una dermatitis localizada.

Productos con pramoxina aprobados para uso veterinario

Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
aerosol: 1%		Monoetanolamina lactamida y <i>Novasomek</i> ® (microvesículas). 360 ml. Agitar bien y repetirlo cuantas veces sea necesario.
	THE RESIDENCE OF THE PROPERTY OF THE PARTY.	aerosol: 1% venta libre

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
	aerosol: 1%	venta libre	Harina de avena coloidal. 240 ml. Para caninos y felinos. Autorizado para uso diario o según instrucciones del veterinario
Pramoxine Anti-Itch® Spray (Davis)	aerosol: 1%	venta libre	240 ml. Para caninos y felinos. Autorizado para su uso diario o según instrucciones del veterinario
Resiprox® Leave-On Lotion (Virbac)	loción: 1,5%	venta bajo receta	Agua, alcohol cetílico, alcohol estearílico. 240 ml. Agitar bien. Usar diariamente o según instrucciones del veterinario
Micro-Pearls Advantage Dermal-Soothe® Anti-Itch Shampoo (Evsco)	champú: 1%	venta libre	Harina de avena coloidal, microvesículas <i>Novasome</i> ®, factor respiratorio de la piel. 360 ml y 3,8 L. Autorizado en caninos, felinos y equinos
Pramoxine Anti-Itch® Shampoo (Davis)	champú: 1%	venta libre	Harina de avena coloidal, emolientes. 360 ml y 3,8 L. Autorizado en caninos, felinos, cachorros y gatitos
Relief® Shampoo (DVM)	champú: 1%	venta libre	Harina de avena coloidal, ácidos grasos omega-6. 240 ml, 360 ml y 3,8 l
Micro-Pearls Advantage Dermal-Soothe® Anti-Itch Cream Rinse (Evsco)	enjuague: 1%	venta libre	Harina de avena coloidal, microvesículas <i>Novasome</i> ®, factor respiratorio de la piel. 360 ml y 3,8 L. Autorizado en caninos, felinos y equinos
Pramoxine Anti-Itch® Creme Rinse (Davis)	enjuague: 1%	venta libre	Harina de avena coloidal, emolientes, ácidos grasos omega-6. 360 ml y 3,8 l Autorizado en caninos, felinos, cachorros y gatitos
Relief® Creme Rinse (DVM)	enjuague: 1%	venta libre	Harina de avena coloidal, emolientes, ácidos grasos omega-6. 240 ml, 360 ml y 3,8 L.
Productos con pramoxina	aprobados para uso humano		
Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
AmLactin® AP (UpsherSmith) crema: 1%	venta libre	Usualmente usado en los seres humanos con piel extramadamente seca, dolorosa o pruriginosa
Prax® (Ferndale)	loción: 1%	venta libre	Usualmente usado en los seres humanos con piel extramadamente seca, dolorosa o pruriginosa

HARINA DE AVENA COLOIDAL

loción: 1%

aerosol: 1%

gel: 1%

gel: 1%

Indicaciones/Acciones

Tronothane® (Abbott)

PrameGel® (GenDerm)

Itch-X® (Ascher)

Itch-X® (Ascher)

La harina de avena coloidal es usada por vía tópica como antiinflamatorio y antiprurítico, pero el mecanismo exacto para este efecto no es conocido. Se piensa que a medida que aumenta la concentración de harina de avena, se incrementan tanto su efecto secante como el antipruriginoso; se ha sugerido que puede inhibir la síntesis de las prostaglandinas.

venta libre

venta libre

venta libre

venta libre

Usualmente usado en los seres humanos con piel extramadamente

Alcohol bencílico al 10%, aloe vera en gel, 60 ml

Alcohol bencílico al 10%, aloe vera en gel, 35,4 g

Mentol al 0,5%, base emoliente, alcohol bencílico, 118 g

seca, dolorosa o pruriginosa

Precauciones/Efectos adversos

Más allá de la posibilidad de aumentar la sequedad de una piel ya seca, la harina de avena coloidal es muy segura. En los seres humanos, hay algunos informes acerca de la presentación de dermatitis por contacto asociada con su uso.

Productos con harina de avena coloidal aprobados para uso veterinario

Nota: los productos enumerados son aquellos que contienen sólo harina de avena coloidal como principio activo. Para otros productos que contengan harina de avena coloidal véase Difenhidramina, Pramoxina, Hidrocortisona, Permetrina o Piretrinas.

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Dermapet Dermallay® Conditioner (DermaPet)	acondicionador: 0,75%	venta libre	240 ml; 3,8 L
Epi-Soothe® Cream Rinse and Conditioner (Virbac)	acondicionador: porcentaje no especificado	venta libre	240 ml, 480 ml, 3,8 L
Resisoothe® Leave-On Conditioner (Virbac)	acondicionador: porcentaje no especificado	venta libre	240 ml, 480 ml y 3,8 L. Agitar bien
Aloe & Oatmeal Skin and Coat Conditioner® (Vet Solutions, RXV, Vedco)	acondicionador: porcentaje no especificado	venta libre	Aloe vera en gel, vitaminas A, D y E, manzanilla. 480 ml y 3,8 L

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
DermaPet Dermallay® Shampoo (DermaPet)	champú: 2%	venta libre	240 ml y 3,8 L
Epi-Soothe® Shampoo (Virbac)	champú: 2%	venta libre	Quitosanida, glicerina; ingredientes en forma libre y <i>Spherulites</i> ®. 240 ml, 480 ml y 3,8 L
Cortisoothe Shampoo® (Virbac)	champú: porcentaje de harina de avena no especificado; hidrocortisona al 1%	venta bajo receta	240 ml, 480 ml. Autorizado para caninos y felinos.
Pearlyt® Shampoo (DVM)	champú: porcentaje no especificado	venta libre	360 ml y 3,8 L
Hartz Living Groomer's Best Oat- meal Shampoo® (Hartz Mountain)	champú: porcentaje no especificado	venta bajo receta	540 ml
Aloe & Oatmeal Shampoo® (Vet Solutions, RXV, Vedco)	champú: porcentaje no especificado	venta bajo receta	Aloe vera; 480 ml y 3,8 L
Foaming Silk Bath® (AAH)	champú: porcentaje no especificado	venta bajo receta	Aloe vera; vitaminas A y E. 480 ml

Productos con harina de avena coloidal aprobados para uso humano

Nota: hay varios productos disponibles para su empleo en personas que contienen harina de avena coloidal, incluyendo cremas, lociones y productos para ser agregados al baño. Los nombres comerciales incluyen: *Aveeno®*, *Geri SS® y Actibath®*.

FENOL/MENTOL/ALCANFOR

Indicaciones/Acciones

Cuando se usan en bajas concentraciones, estos agentes pueden ser empleados como contrairritantes y pueden ser agregados a productos comerciales o magistrales principalmente como antipruríticos. El alcanfor y el fenol también pueden tener propiedades antisépticas.

Precauciones/Efectos adversos

Estos compuestos pueden causar irritación local y no deben ser aplicados alrededor o dentro de los ojos. Los productos que contienen fenol no deben ser usados en los felinos.

Productos con fenol, mentol o alcanfor aprobados para uso veterinario

Nota: hay varios productos a la venta no enumerados en esta lista que contienen mentol, fenol o alcanfor, los cuales son usados, principalmente, en pacientes equinos por sobreejercicio, dolor o envaradura. Estos incluyen varios linimentos (linimento blanco, linimento de Choate) o geles (por ej., Cool Gel®, Ice-O-Gel®, Shin-O-Gel®, etc.).

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración/ingredientes activos	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Scarlet Oil Pump Spray (Dominion)	aerosol: mentol, fenol, aceites de alcanfor, eucalipto y pino, cada uno a 7,5 mg/ml; aceite de tomillo a 2,8 mg/ml; bálsamo del Perú a 1,5 mg/ml; y rojo escarlata de Biebrich 100 ppm	venta libre	500 ml. Aprobado para cortes, heridas y quemaduras superficiales en equinos y mulas. Agitar bien

LIDOCAÍNA (USO TÓPICO) LIDOCAÍNA/PRILOCAÍNA (CREMA EMLA)

Para el uso sistémico de la lidocaína, véase la monografía incluida en la sección principal

Indicaciones/Acciones

La lidocaína se usa en forma tópica como un anestésico dérmico o antiprurítico y es incluida en varios productos para "parche caliente" (dermatitis húmeda aguda, lesiones pruriginosas). Cuando se la combina con prilocaína (comúnmente llamada crema EMLA) puede ser útil para la anestesia dérmica previo a procedimientos invasivos (por ej., colocación de un catéter, etc.).

La lidocaína ejerce sus propiedades anestésicas alterando la permeabilidad de la membrana celular iónica, inhibiendo así la conducción desde los nervios sensitivos.

Precauciones/Efectos adversos

La lidocaína aplicada en forma tópica puede ser absorbida hacia la circulación sistémica, pero es improbable que se desarrolle toxicidad sistémica, a menos que sea usada en un porcentaje significativo de superficie corporal, durante un período prolongado o a altas concentraciones. Debe administrarse con cautela en pacientes que están recibiendo antiarrítmicos clase I (lidocaína, mexiletina o tocainida).

Evitar el contacto con los ojos y no aplicar en los oídos, salvo que el producto esté aprobado específicamente para tal empleo. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cada vez que administran el producto.

La hipersensibilidad o la irritación a la piel (quemadura, sensibilidad, etc.) son efectos posibles, pero al parecer ocurren con muy poca frecuencia. Los productos que contienen prilocaína (EMLA) pueden tener una mayor probabilidad de causar metahemoglobinemia o toxicidad sistémica, aunque esto sucede en muy pocas ocasiones.

Productos tópicos con lidocaína aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Allercaine® (Tomlyn)	aerosol: 2,4%	venta libre	Benzoato de denatonio (agente aversivo), cloruro de benzalconio al 0,1%. 120 ml, 360 ml. No aplicar en todo el cuerpo o en grandes áreas de piel lesionada
Allerspray® (Evsco)	aerosol: 2,4%	venta libre	Benzoato de denatonio (agente aversivo), cloruro de benzalconio al 0,1%, aloe vera en gel, alantoína, lanolina PEG-75. 120 ml
Dermacool w/ Lidocaine Spray® (Virbac)	aerosol: concentración no especificada	venta libre	Extracto de <i>Hamamelis</i> spp, mentol. 120 ml
Hexa-Caine® (PRN Pharmacal)	aerosol: 2,4%	venta libre	Benzoato de denatonio (agente aversivo), cloruro de benzalconio al 0,1%, aloe vera en gel, alantoína, lanolina. 120 ml, 240 ml, 480 ml
Biocain® (Tomlyn)	loción: 2%	venta libre	Bittran® II (agente aversivo), cloruro de benzalconio al 0,1%. 60 ml, 120 ml.

Productos tópicos con lidocaína aprobados para uso humano

Hay varios productos de venta libre aprobados para uso tópico en personas, incluyendo aerosoles (2-2,5%), líquidos (2-4%), cremas (0,5-2%), geles (0,5-2,5%) y parches tópicos.

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
EMLA® (Astra) Lidocaine/Prilocaine cream (varios genéricos)	crema: lidocaína al 2,5%; prilocaína al 2,5%	venta bajo receta	Depende del fabricante: 5 g, 15 g y 30 g

Agentes antiinflamatorios para uso tópico

Corticosteroides para uso tópico

Nota: existen, al menos, 20 entidades químicas (más la correspondiente variedad de sales) usadas en los seres humanos para la corticoterapia tópica. La siguiente sección incluye muchos productos tópicos veterinarios y algunos productos para uso humano que pueden ser empleados en medicina veterinaria. Véase además la sección Preparaciones óticas para más productos.

HIDROCROTISONA

(PARA USO TÓPICO)

Indicaciones/Acciones

Considerada un corticosteroide tópico de baja potencia, la hidrocortisona puede ser útil para el tratamiento adyuvante de los cuadros pruriginosos. Debido a que sus riesgos son significativamente bajos cuando se la compara con los corticosteroides de mayor potencia, la hidrocortisona es una primera elección razonable, en particular cuando se tratan grandes áreas corporales o pacientes de pequeña talla. Algunos productos también contienen solución astringente de Burow, la cual puede ejercer efectos antipruríticos adicionales.

Los corticosteroides son antiinflamatorios inespecíficos. Es probable que actúen induciendo proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 (lipocortinas) en las células, de manera que reducen la formación, la actividad y la liberación de mediadores endógenos de la inflamación (por ej., histamina, prostaglandinas, cininas, etc.). Los corticosteroides también reducen la síntesis de ADN por medio de un efecto antimitótico sobre las células epidérmicas. La aplicación tópica de corticosteroides inhibe, además, la migración de leucocitos y macrófagos hacia el área, reduciendo el eritema, el prurito y el edema.

Posologías/Precauciones/Efectos adversos

En un comienzo, los corticosteroides tópicos suelen ser usados 2 a 4 veces por día. Véase el prospecto de cada producto para las recomendaciones de dosificación correspondientes.

Hay varios productos tópicos veterinarios que resultan contraindicados en casos de tuberculosis cutánea o durante la gestación. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

El desarrollo de reacciones cutáneas locales es posible, pero poco probable. Es factible observar atrofia asociada con fragilidad cutá-

nea y comedones con el uso frecuente y a largo plazo. Aunque la absorción hacia la circulación sistémica es poco habitual con la hidrocortisona, su uso por tiempo prolongado puede conducir a la supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal.

Productos tópicos con hidrocortisona aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Corticalm Lotion® (DVM) Sulfodene HC Anti-Itch Lotion® (Farnam)	loción: 1% loción: 0,5%	venta bajo receta venta libre	90 ml y 180 ml
CortiSpray® (Virbac)	aerosol: 1%	venta bajo receta	60 ml. Autorizado para su uso en caninos, felinos y equinos
Dermacool HC Spray® (Virbac)	aerosol: 1%	venta bajo receta	Extracto de <i>Hamamelis</i> spp, ácido láctico, mentol, propilenglicol. 60 ml y 120 ml
Hartz Advanced Care Hydrocortisone Spray w/Aloe® (Hartz Mountain)	aerosol: 0,5%	venta libre	Aloe; 150 ml
Hartz Advanced Care Extra Strength Hydrocortisone Spray w/Bitrex® (Hartz Mountain)	aerosol: 0,75%	venta libre	Bitrex (agente aversivo), aloe, 150 ml
Cort/Astrin Solution® (Vedco)	solución: todos los productos contienen: hidrocortisona al 1% y solución de Burow al 2%	venta libre	Frasco gotero con 30 ml; 480 ml
Corti-Derm Solution® (First Priority)		venta libre	30 ml
Hydro-Plus® (Phoenix)		venta libre	30 ml, 60 ml y 480 ml
Bur-O-Cort 2:1® (Q.A.Labs)		venta libre	30 y 480 ml
Hydro-B 1020® (Butler)		venta libre	30, 60 y 480 ml
Cortisoothe Shampoo® (Virbac) Hartz Advanced Care	champú: 1%	venta bajo receta	Harina de avena coloidal. 240 ml, 480 ml. Autorizado para su uso en caninos y felinos
Hydrocortisone Shampoo w/Aloe® (Hartz Mountain)	champú: 0,5%	venta libre	Aloe; 240 ml
Resicort Leave-On Conditioner® (Virbac)	acondicionador: 1%	venta bajo receta	240 y 480 ml
Hartz Advanced Care Hydrocortisone Spot®	liquido: 0,5%	venta libre	3 tubos con 3 ml. Para caninos y felinos

Productos tópicos con hidrocortisona aprobados para uso humano

Nota: listado parcial. Hay muchos productos comerciales disponibles con hidrocortisona; estos se incluyen en la lista sólo cuando presentan formulaciones y concentraciones únicas. Para más información sobre los productos con hidrocortisona aprobados para uso humano, véase una referencia farmacológica completa de medicina humana (por ej., *Facts and Comparisons*), o contáctese con un farmacéutico.

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios 15 g, 20 g, 28,4 g, 30 g, 60 g, 120 g y 454 g	
Hydrocortisone Ointment	ungüento: 0,5 y 1%	venta libre y bajo receta. La regulación de la venta depende de la autorización del producto		
Hydrocritosone Ointment	ungüento: 2,5%	venta bajo receta	20 g y 30 g	
Hydrocortisone Cream	crema: 0,5 y 1%	venta libre y bajo receta. La 15 g, 20 g, 28,4 g, 30 g, 60 g, regulación de la venta depende de la autorización del producto		
Hydrocortisone Cream	crema: 2,5%	venta bajo receta	15 g, 20 g, 30 g, 60 g, 240 g y 454 g	
Hydrocortisone Lotion	loción: 0,5 y 1%	venta libre y bajo receta. La regulación de la venta depende de la autorización del producto	30 ml, 60 ml y 120 ml	
Hydrocortisone Lotion	loción: 2,5%	venta bajo receta 60 ml y 120 ml		
Extra-Strenght CortaGel® (Norstar)	gel: 1%	venta libre 15 g y 30 g		
Alcortin® (Primus)	gel: 2%	venta bajo receta	2 g	
Texacort® (GenDerm)	solución: 1 y 2,5%	venta bajo receta	30 ml	
Penecort® (Combre)	solución: 1%	venta bajo receta 30 ml y 60 ml		
Scalpicin® (Combe)	líquido: 1%	venta libre mentol. 45 ml, 75 ml y 120 ml		
T/Scalp® (Neutrogena)	líquido: 1%	venta libre 60 ml y 600 ml		
Procort® (Roberts)	aerosol: 1%	venta libre	45 ml	

Producto (compañía)	Formas posológicas:c	oncentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Cortizone-10 Quickshot® (Pfizer)	aerosol: 1%	4	venta libre	44 ml
Maximum Strength Cortaid® (Pharmacia Upjohn)	aerosol con bomba : 1	%	venta libre	45 ml

TRIAMCINOLONA, ACETONIDA DE

(PARA USO TÓPICO)

Para uso sistémico, véase la monografía incluida en la sección principal

Indicaciones/Acciones

La acetonida de triamcinolona es considerada un corticosteroide tópico de potencia media cuando se usa a una concentración inferior al 0,5% (potencia alta); puede ser útil para el tratamiento adyuvante de los cuadros pruriginosos. Debido a que sus riesgos (supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y atrofia cutánea) son mayores que los de la hidrocortisona, los productos con acetonida de triamcinolona suelen estar reservados para cuadros pruriginosos más graves, o para pacientes en los que la hidrocortisona no es efectiva. La triamcinolona puede ser encontrada como único agente en productos aprobados para uso veterinario en forma de crema (*Medalone*®) o aerosol (*Genesis*®). También como un ingrediente en combinación con antibióticos y antilevaduras en varios productos para uso veterinario (por ej., *Panalog*®).

Los corticosteroides son antiinflamatorios inespecíficos. Es probable que actúen por medio de la inducción de las proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 (lipocortinas) en las células, reduciendo de esta forma la formación, la actividad y la liberación de mediadores endógenos de la inflamación (por ej., histamina, prostaglandina, cininas, etc.). Los corticosteroides también reducen la síntesis de ADN a través de un efecto antimitótico en las células epidérmicas. Los corticoides aplicados por vía tópica inhiben, además, la migración de los leucocitos y los macrófagos hacia el área, reduciendo el eritema, el prurito y el edema.

Posologías/Precauciones/Efectos adversos

En un comienzo, los corticosteroides tópicos son usados 2-4 veces por día. Léase el prospecto de cada producto para ver las recomendaciones de dosificación correspondientes.

Varios productos tópicos veterinarios resultan contraindicados en casos de tuberculosis cutánea o durante la gestación. El uso sistémico de corticosteroides puede ser teratogénico o inducir el parto durante el último tercio de la gestación en los animales. Si se considera su empleo durante la gestación, contraponer los riesgos asociados con el tratamiento versus los posibles beneficios. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

Tener cuidado cuando se tratan grandes áreas o cuando se la usa en pacientes de pequeña talla. Los riesgos pueden ser reducidos si el tratamiento se lleva a cabo sobre un área reducida durante el menor tiempo posible. Hay un mayor riesgo de supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, presentación de efectos sistémicos (polidipsia/poliuria, síndrome de Cushing y alteraciones gastrointestinales) y atrofia de piel (fragilidad cutánea debido a atrofia, alopecia, piodermia localizada y comedones son otras posibles complicaciones), en la medida que aumentan la concentración del producto y el tiempo de tratamiento. Las reacciones cutáneas locales (quemazón, picazón, enrojecimiento) son probables, pero ocurren con muy poca frecuencia.

Productos tópicos con acetonida de triamcinolona aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Medalone Cream® (Med-Pharmex)	crema: 0,1%	venta bajo receta	7,5 g y 15 g. Aprobado para caninos. Las indicaciones incluyer dermatitis alérgica y eccema de verano
Genesis Topical Spray® (Virbac)	aerosol: 0,015%	venta bajo receta	Envase atomizador con 480 ml. Aprobado para caninos. Indicado para el control del prurito asociado con la dermatitis alérgica. La infección cutánea bacteriana requiere ser resuelta antes del uso. Es muy recomendable ver el prospecto del producto para conocer la dosis máxima permitida, la duración del tratamiento, etc.
Panalog cream® (Fort Dodge) Cortaione Cream® (Vedco) Derma-Vet Cream® (Med-Pharmex)	crema: nistatina 100.000 U/g triamcinolona (acet) 1 mg neomicina (sulf) 2,5 mg tiostrepton 2500 U	venta bajo receta	Crema incolora acuosa. 7,5 g y 15 g. Panalog y Derma-Vet aprobadas para uso en caninos y felinos. Cortalone aprobada sólo en caninos
Panalog Ointment® (Fort Dodge) Animax Ointment® (Pharmaderm) Quadratop Ointment® (Butler) Derma-Vet Ointment® (Med-Pharmex) Dermalog Ointment® (RXV) Dermalog Ointment® (Vedco)	ungüento: nistatina: 100.000 U/g triamcinolona (acet) 1 mg neomicina (sulf) 2,5 mg tiostrepton: 2500 U	venta bajo receta	7,5 ml, 15 ml, 30 ml, 240 ml. Aprobado para su uso en caninos y felinos

Nota: listado parcial. Hay varios productos comerciales disponibles que contienen triamcinolona (las dos marcas más comunes son *Aristocort®* y *Kenalog®*). Para más información sobre los productos con triamcinolona aprobados para uso humano, véase una referencia farmacológica completa de medicina humana (por ej., *Facts and Comparisons*), o contáctese con un farmacéutico.

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Triamcinolone Acetonide Ointment	ungüento: 0,025%, 0,1% y 0,5%	venta bajo receta	15 g, 20 g, 28,4 g, 30 g, 60 g, 120 g y 454 g
Triamcinolone Acetonide Cream	crema: 0,025%, 0,1% y 0,5%	venta bajo receta	15 g, 20 g, 30 g, 60 g, 120 g, 240 g y 454 g
Triamcinolone Acetonide Lotion	loción: 0,025% y 0,1%	venta bajo receta	15 ml y 60 ml
Kenalog® (Westwood Squibb)	aerosol (atomizador): 0,1%	venta bajo receta	23 g y 63 g; alcohol al 10,3%
Nystatin-Triamcinolone Acetonide (varios) Mycogen I/® (Goldline) Mycolog-I/® (Bristol Meyers Squibb) Myco-Triacet I/® (Lemmon) Myconel/® (Marnel)	crema: nistatina: 100.000 U/g, triamcinolona (acet) 0,1%	venta bajo receta	Dependiendo del producto: 1,5 g; 15 g, 30 g, 60 g y 120 g
Myco-Biotic II® (Moore)	crema: nistatina: 100.000 U/g, triamcinolona (acet) 0,1%, neomicina (sulf) 0,5%	venta bajo receta	Crema incolora acuosa con petrolato blanco; 15 g, 30 g, 60 g y 454 g

BETAMETASONA

(PARA USO TÓPICO)

Para uso sistémico, véase la monografía incluida en la sección principal.

Indicaciones/Acciones

Considerada un corticosteroide de alta potencia, la betametasona puede ser útil para el tratamiento adyuvante de los cuadros pruriginosos o inflamatorios localizados. Debido a que sus riesgos (supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, efectos sistémicos de los corticosteroides, atrofia de piel) son mayores que los de la hidrocortisona, los productos con betametasona suelen quedar reservados para los cuadros pruriginosos más graves o para los pacientes en los que la hidrocortisona no ha sido efectiva. Todos los productos aprobados para uso veterinario están en combinación con gentamicina y las indicaciones autorizadas son para el tratamiento de las lesiones superficiales infectadas causadas por bacterias sensibles a la gentamicina. Las formas posológicas que contienen sólo betametasona están disponibles para uso humano.

Los corticosteroides son antiinflamatorios inespecíficos. Es probable que actúen induciendo las proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 (lipocortinas) en las células, de manera que reducen la formación, la actividad y la liberación de mediadores endógenos de la inflamación (por ej., histamina, prostaglandinas, cininas, etc.). Los corticosteroides también reducen la síntesis del ADN a través de un efecto anti-mitótico sobre las células epidérmicas. La aplicación tópica de corticosteroides inhibe, además, la migración de leucocitos y macrófagos hacia el área, reduciendo el eritema, el prurito y el edema.

Posologías/Precauciones/Efectos adversos

En un comienzo, los corticosteroides para uso tópico son usados 2-4 veces por día. Véase el prospecto de cada producto para conocer las recomendaciones de dosificación correspondientes.

Varios productos tópicos veterinarios resultan contraindicados en casos de tuberculosis cutánea o durante la gestación. Los corticosteroides sistémicos pueden ser teratogénicos o inducir el parto durante el último trimestre de la gestación en los animales. Si se considera su uso durante la gestación, hay que contraponer los riesgos relativos al tratamiento versus los posibles beneficios. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

Tener cuidado cuando se tratan grandes áreas o a animales de pequeña talla. Los riesgos pueden ser reducidos si el tratamiento se lleva a cabo sólo durante el tiempo que sea necesario y sobre la menor área posible. Hay un aumento del riesgo de supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, presentación de efectos sistémicos de los corticosteroides (polidipsia/poliuria, síndrome de Cushing, alteraciones gastrointestinales) y atrofia de la piel, en la medida que se incrementan la concentración del producto y el tiempo de tratamiento. Las reacciones cutáneas locales (quemazón, picazón, enrojecimiento) son posibles, pero es poco probable que ocurran. La betametasona puede demorar la cicatrización de las heridas, si se usa durante más de 7 días.

Productos tópicos con betametasona aprobados para uso veterinario

Nota: en el momento de escribir este Apéndice, no había productos aprobados para uso veterinario con betametasona como único ingrediente en los Estados Unidos.

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Gentocin Topical Spray® (Schering)	aerosol: (todos los productos que están en	venta bajo receta	72 ml
Gentaspray® (Butler)	la lista):	venta bajo receta	60 ml
Betagen Topical Spray® (Med-Pharmex)	gentamicina: 0,57 mg/ml; betametasona (como valerato): 0,284 mg/mL	venta bajo receta	60 ml, 120 ml y 240 ml
Gentamicin Topical Spray® (RXV)	The state of the s	venta bajo receta	60 ml y 120 ml
Gentaved Topical Spray® (Vedco)		venta bajo receta	60 ml, 120 ml y 240 ml
			15 g y 30 g. Uso extarrótulo en lesiones cutáneas localizadas (por ej., bacterianas)
Otomax® Ointment (Schering)	ungüento (ótico): gentamicina a 3 mg/g; betametasona (como valerato) a 1 mg/g; clotrimazol a 10 mg/g	venta bajo receta	Aprobado para uso ótico en caninos; empleo extrarrótulo en lesiones bacterianas cutáneas o dermatitis por <i>Malassezia</i> . Pomos con 7,5 g y 15 g
DVMAX® Ointment (IVX)	ungüento (ótico): gentamicina a 3 mg/g; betametasona (como valerato) a 1 mg/g; clotrimazol a 10 mg/g	venta bajo receta	Aprobado para uso ótico en caninos; empleo extrarrótulo en lesiones cutáneas bacterianas o dermatitis por <i>Malassezia</i> . Envases con 10 g, 20 g y 215 g

Productos tópicos con betametasona aprobados para uso humano

Nota: listado parcial. También hay productos tópicos disponibles con dipropionato de betametasona (dos nombres comerciales comunes son *Diprosone®* y *Maxivate®*). No confundir los productos que contienen dipropionato de betametasona aumentado (*Diprolene®*, etc.) con dipropionato de betametasona. El dipropionato de betametasona aumentado no es equivalente al dipropionato de betametasona, ya que es más potente. Para más información acerca de los productos con betametasona aprobados para uso humano, véase una referencia farmacológica completa de medicina humana (por ej., *Facts and Comparisons*), o contáctese con un farmacéutico.

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Tamaños; comentarios
Betamethasone Dipropionate Ointment	ungüento: 0,05%	venta bajo receta	15 g y 45 g
Betamethasone Dipropionate Cream	crema: 0,05%	venta bajo receta	15 g y 45 g
Betamethasone Dipropionate Lotion	loción: 0,05%	venta bajo receta	20 ml, 30 ml y 60 ml
Diprosone® (Westwood Squibb)	aerosol-atomizador: 0,1%	venta bajo receta	85 g; alcohol isopropílico al 10%, vaselina
Clotrimazole & Betamethasone Diprop loción: (Fougera) clotrimazol 1% Lotrisone® (Schering) betametasona (diprop) 0,05%		venta bajo receta	30 ml
Clotrimazole & Betamethasone Diprop. (Fouguera) Lotrisone® (Schering)	crema: clotrimazol 1% betametasona (diprop) 0,05%	venta bajo receta	15 g y 45 g

ISOFLUPREDONA, ACETATO DE

(PARA USO TÓPICO)

Indicaciones/Acciones

Considerada un corticosteroide de alta potencia, la isoflupredona (en combinación con neomicina y tetracaína) puede ser útil para el tratamiento ótico o tópico adyuvante de cuadros inflamatorios o pruriginosos localizados. Debido a que sus riesgos (supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, efectos sistémicos de los corticoides, atrofia de piel) son mayores que los de la hidrocortisona, la isoflupredona se reserva, en general, para cuadros pruriginosos localizados más importantes, o para pacientes en los que la hidrocortisona no ha sido efectiva. Todos los productos aprobados para uso veterinario (*Tritop® Ointment y Neo-Predef w/Tetracaine Powder®*) están indicados para cuadros asociados con microorganismos susceptibles a la neomicina y/o alergia, o como vendaje superficial aplicado a cortes, heridas, laceraciones y abrasiones menores, y para el dolor posquirúrgico en casos en los que la reducción del dolor y la respuesta inflamatoria es muy deseable.

Los corticosteroides son antiinflamatorios inespecíficos. Es probable que actúen induciendo las proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 (lipocortinas) en las células, de manera que reduce la formación, la actividad y la liberación de mediadores endógenos de la inflamación (por ej., histamina, prostaglandinas, cininas, etc.). Los corticosteroides también reducen la síntesis del ADN a través de un efecto antimitótico sobre las células epidérmicas. La aplicación tópica de corticosteroides inhibe, además, la migración de leucocitos y macrófagos hacia el área, reduciendo el eritema, el prurito y el edema.

Posologías/Precauciones/Efectos adversos

La forma de uso aprobada para *Tritop*®, cuando se lo utiliza sobre la piel o las membranas mucosas consiste en: limpiar el área y aplicar una pequeña cantidad, luego diseminarla y frotarla con suavidad.

La forma de uso aprobada para Neo-Predef w/Tetracaine Powder® es: limpiar el área y aplicar comprimiendo el envase con movimientos cortos y punzantes; la aplicación 1 vez al día será suficiente en la mayoría de los casos pero, si es necesario, puede emplearse 1-3 veces por día.

Varios productos tópicos veterinarios que contienen corticosteroides resultan contraindicados en casos de tuberculosis cutánea o durante la gestación. El uso sistémico de corticosteroides puede ser teratogénico o inducir el parto durante el último tercio de la gestación en los animales. Si se considera su uso durante la gestación, contraponer los riesgos relativos al tratamiento versus los posibles beneficios. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes.

Tener cuidado cuando se tratan grandes áreas o animales de pequeña talla. Los riesgos pueden ser reducidos si el tratamiento se realiza sólo durante el tiempo que sea realmente necesario y sobre la menor área posible. Hay un aumento del riesgo de supresión del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, presentación de efectos sistémicos de los corticosteroides (polidipsia/poliuria, efectos cushingoides, efectos gastrointestinales) y atrofia de la piel, en la medida que se incrementan la concentración del producto y el tiempo de tratamiento. Las reacciones cutáneas locales (quemazón, picazón, enrojecimiento) son posibles, pero es poco probable que ocurran. Es factible la presentación de reacciones de hipersensibilidad a la neomicina y/o la tetracaína.

Productos tópicos con isoflupredona aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Tritop® (Pharmacia & Upjohn)	ungüento: isoflupredona (acetato) 0,1% neomicina (sulfato) 0,5% tetracaína (clorhidrato) 0,5%	venta bajo receta	Pomo con 10 g. Aprobado para su uso en caninos, felinos y equino
Neo-Predef w/ Tetracaine Powder® (Pharmacia y Upjohn)	polvo: isoflupredona (acetato) 1 mg/g neomicina (sulfato) 5 mg/g tetracaína (clorhidrato) 5 mg/g	venta bajo receta	Cloruro de miristil-gamma-picolinio (germicida surfactante) 0,2 mg/g. 15 g botella dispensadora. Mantener en lugar seco, no permitir que el pico de la botella tome contacto con la humedad

Productos tópicos con isoflupredona aprobados para uso humano: Ninguno.

Agentes antiinfecciosos tópicos

Antibacterianos

Véase también Azufre, en la sección Agentes queratolíticos.

GENTAMICINA, SULFATO DE

(PARA USO TÓPICO) Gentocin®

Para uso sistémico, véase la monografía incluida en la sección principal

Indicaciones/Acciones

La gentamicina, un antibiótico bactericida, puede ser útil para el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas superficiales primarias y secundarias. También puede ser usada de manera preventiva luego de laceraciones/abrasiones o después de una cirugía menor. En la medicina de los pequeños animales, la gentamicina tópica suele combinarse con betametasona para el tratamiento de lesiones superficiales, incluyendo "parches calientes" (dermatitis húmeda aguda, lesiones pruriginosas).

La gentamicina tiene actividad contra bacterias susceptibles, incluyendo estreptococos, estafilococos (coagulasa negativa/positiva y algunas cepas productoras de penicilinasa) y bacterias gramnegativas, tales como *Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas* (a menudo resistentes), etc.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Los aerosoles para uso tópico de gentamicina/betametasona están aprobados para ser aplicados 2-4 veces por día durante un lapso de hasta 7 días. Las cremas y los ungüentos con gentamicina suelen ser aplicados sobre las áreas afectadas hasta 4 veces por día. Por lo general, las cremas son usadas para infecciones secundarias o grasientas, mientras que los ungüentos se emplean en infecciones en piel seca.

La gentamicina administrada por vía tópica puede ser absorbida hacia la circulación sistémica, si se aplica sobre piel ulcerada, quemada o desnuda. Las cremas tienen más probabilidades de ser absorbidas que los ungüentos. Es improbable que se produzca toxicidad sistémica, a menos que se utilice sobre un porcentaje significativo de área corporal o durante un período prolongado.

El empleo prolongado o sobre grandes áreas de los productos que contienen corticosteroides (betametasona) puede causar supresión adrenal, atrofia de la piel y formación de comedones. Es posible el desarrollo de síndrome de Cushing iatrogénico. Se ha descrito la presentación de vómitos y diarrea asociada con el uso de productos que contienen betametasona en pequeños animales.

Evitar el contacto con los ojos. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

Productos tópicos con gentamicina aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Gentocin Topical Spray® (Schering)	aerosol: (todos los productos de la lista) gentamicina: 0,57 mg/ml;	venta bajo receta	72 ml
Gentaspray® (Butler)	betametasona (como valerato): 0,284 mg/ml	venta bajo receta	60 ml
Betagen Topical Spray® (Med-Pharmex)		venta bajo receta	60 ml, 120 ml y 240 ml
Gentamicin Topical Spray® (RXV)		venta bajo receta	60 ml y 120 ml
Gentaved Topical Spray® (Vedco)		venta bajo receta	60 ml, 120 ml y 240 ml
Otomax® Ointment (Schering)	ungüento (ótico): gentamicina: 3 mg/g; betametasona (valerato): 1 mg/g; clotrimazol: 10 mg/g	venta bajo receta	Aprobado para uso ótico en caninos; empleo extrarrótulo en lesiones cutáneas bacterianas o dermatitis por <i>Malassezia</i> ; pomos con 7,5 g y 15 g
DVMAX® Ointment (IVX)	ungüento (ótico): gentamicina: 3 mg/g; betametasona: 1 mg/g; clotrimazol: 10 mg/g	venta bajo receta	Aprobado para uso ótico en caninos; empleo extrarrótulo en lesiones cutáneas bacterianas o dermatitis por <i>Malassezia</i> ; envases con 10 g 20 g y 215 g

Productos tópicos con gentamicina aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Gentamicin (varios genéricos)	crema: 0,1% (como base)	venta bajo receta	La crema puede contener propilenglicol y parabenos. Pomo con 15 g.
	ungüento: 0,1% (como base)	venta bajo receta	El ungüento puede contener petrolato blanco y parabenos. Pomo con 15 g

BACITRACINA Y COMBINACIONES CON BACITRACINA

(PARA USO TÓPICO)

Indicaciones/Acciones

La bacitracina es usada por vía tópica para prevenir la infección después de laceraciones dérmicas, raspones o quemaduras menores. La bacitracina actúa por inhibición de la síntesis de la pared celular, y es bactericida o bacteriostática dependiendo de la concentración de la droga y la susceptibilidad de la bacteria. Es principalmente activa contra bacterias grampositivas; los estafilococos están aumentando su resistencia. La actividad de la bacitracina no es impedida por la sangre, el pus, los tejidos necróticos o los grandes inóculos. No se recomienda en el tratamiento de las dermatosis caninas ulcerativas o crónicas (puede ocurrir sensibilización).

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Puede ser aplicada hasta 3 veces por día y se cubre con un vendaje apto. Por lo general, no se recomienda su uso durante más de 1 semana. La bacitracina en ungüento tópico no debe ser usada en o alrededor de los ojos, o en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga. Hay informes anecdóticos de felinos que desarrollaron reacciones anafilácticas fatales después de la administración de ungüento oftalmológico antibiótico "triple". Las heridas punzantes profundas, las mordeduras de animales y las infecciones cutáneas profundas pueden requerir antibiótico terapia sistémica. Si bien la administración tópica suele dar por resultado niveles despreciables en la circulación sistémica, si se aplica sobre grandes áreas del cuerpo o en graves quemaduras o heridas punzantes, puede ocurrir una absorción medible y será factible el desarrollo de toxicidad. Los propietarios se deben lavar las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

Productos tópicos con bacitracina aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Vetro-Biotic Ointment® (Pharmaderm)	ungüento: bacitracina: 400 U/g; neomicina: 3,5 mg/g; polimixina B: 5000 U/g	venta bajo receta	Petrolato blanco; 30g. Aprobado para caninos y felinos

Productos tópicos con bacitracina aprobados para uso humano

La bacitracina en ungüento está disponible sola a razón de 500 U/g en pomos de varios tamaños. Hay muchos productos de venta libre para uso humano con fórmulas equivalentes al producto veterinario *Vetro-Biotic*® (neomicina + polimixina B + bacitracina). Un nombre comercial conocido es *Neosporin*®, también disponible en forma genérica como ungüento antibiótico triple. Cuando se lo combina sólo con polimixina B, el nombre comercial común es *Polysporin*®.

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Bacitracin (varios genéricos)	ungüento: 500 U/g	venta libre	Dependiendo del fabricante: petrolato blanco, vaselina. Pomos con 14 g, 28 g y 120 g.

PERÓXIDO DE BENZOILO

Indicaciones/Acciones

Los productos con peróxido de benzoilo son usados por vía tópica ya sea en gel o como champú. Por lo general, el champú se emplea para seborreas, piel grasosa (seborrea oleosa) o piodermias costrosas (como la dermatitis/piodermia seborreica observada con frecuencia en el Cocker spaniel). El gel puede ser útil para el tratamiento de las infecciones cutáneas localizadas recurrentes (por ej., acné del mentón), la demodicosis localizada, las piodermias superficiales y profundas (terapia adyuvante), la seborrea oleosa y el síndrome de comedones del Schnauzer.

El peróxido de benzoilo posee actividad antimicrobiana (en especial, antibacteriana), queratolítica y antiseborreica. También tiene una leve actividad antipruriginosa y cierto efecto sobre la cicatrización de las heridas; se piensa que tiene una acción detergente sobre los desechos foliculares. La actividad antimicrobiana del peróxido de benzoilo se debe a los radicales oxidativos formados por el producto que rompen la membrana celular.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Por lo general, se recomienda usar el gel 1-2 veces por día y los champúes, 1 vez por día.

Evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto. El peróxido de benzoilo blanqueará las telas, las joyas, las ropas o las alfombras coloreadas y también puede blanquear el pelo del paciente. Los propietarios deben ser aconsejados respecto a mantener al animal alejado de las telas mientras dure el tratamiento.

El peróxido de benzoilo puede tener efectos secantes o irritantes (eritema, prurito, dolor) en algunos pacientes, en particular a altas concentraciones (>5%). El uso de emolientes después del tratamiento o de champúes con microvesículas humectantes puede aliviar o evitar este problema. El champú con peróxido de benzoilo no hace buena espuma.

Productos tópicos con peróxido de benzoilo aprobados para uso veterinario

	o de benzollo aprobados para uso Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Trouble (gel: 5%	venta bajo receta	30 g. Aprobado para su uso en caninos y felinos, 1 o 2 veces por día, después de la limpieza.
Oxydex Gel® (DVM)	gel: 5%	venta bajo receta	30g. Aprobado para su uso en caninos y felinos, 1 o 2 veces por día, después de la limpieza. Frotar bien de forma tal de no dejar residuos remanentes. Evitar el lamido de la mascota hasta que la zona esté seca (1-2 minutos)
Micro-Pearls Advantage Benzoyl-Plus® (Evsco)	champú: 2,5%	venta bajo receta	Novasome® en microvesículas. 360 ml y 3,8 L. Aprobado para caninos y felinos. Agitar bien; usar guantes. Puede ser usado 1 vez por día, según las instrucciones
Pyoben Shampoo® (Virbac)	champú: 3%	venta bajo receta	Spherulites®, glicerina, quitosanida. 240 ml. Aprobado para caninos o felinos. Usar en un comienzo, 2-3 veces/semana; luego 1 vez por semana o según las instrucciones del veterinario.
Benzoyl Peroxide Shampoo® (Davis)	champú: 2,5%	venta libre	360 ml y 3,8 L. Aprobado para venta libre
OxyDex Shampoo® (DVM)	champú: 2,5%	venta libre	240 ml, 360 ml y 3,8 L. Aprobado para venta libre
Sulf OxyDex Shampoo® (DVM)	champú: peróxido de benzoilo al 2,5% y azufre (micronizado) al 2%	venta bajo receta	240 ml, 360 ml y 3,8 L. Agitar bien. Puede ser usado acorde a las necesidades o según las instrucciones del veterinario
Dermapet Dermabens Shampoo® (DermaPet)	champú: 2,5%	venta libre	Factores humectantes, vitamina E. 240 ml y 3,8 L. Aprobado para venta libre

Productos tópicos con peróxido de benzoilo aprobados para uso humano

Hay muchos productos disponibles para uso humano que contienen peróxido de benzoilo pero, con la posible excepción de aquellos en gel al 5%, los productos veterinarios serían más aptos para su uso en caninos y felinos. El peróxido de benzoilo al 5% en gel puede estar regulado para venta libre o bajo receta, dependiendo del producto, y está disponible como genérico o con los siguientes nombres comerciales: Benzac®, Desquam-X® o PanOxyl®.

CLINDAMICINA

(PARA USO TÓPICO) Cleocin®

Para uso sistémico, véase la monografía incluida en la sección principal.

Indicaciones/Acciones

La clindamicina tópica es un tratamiento opcional para el acné felino.

La clindamicina inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas al unirse al ribosoma 50S; la actividad primaria es contra las bacterias anaeróbicas y aeróbicas grampositivas. Para más información sobre la farmacología de la clindamicina, véase la monografía para uso sistémico que se encuentra en la sección principal.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Cuando es usada para el acné felino, la clindamicina tópica se aplica como una película delgada, 1 vez por día.

La clindamicina tópica no debería ser empleada en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la clindamicina o la lincomicina. Evitar el contacto con los ojos. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

Las reacciones por contacto (dolor, quemazón, eritema, picazón, desecación, peladura) son posibles. La clindamicina en loción y gel puede causar menos quemazón que las soluciones tópicas o los jabones. Como la clindamicina puede ser absorbida a través de la piel, son probables los efectos adversos sistémicos. La diarrea asociada con antibióticos es posible, pero se piensa que las graves diarreas que pueden poner en peligro la vida del animal (también denominadas colitis seudomembranosas) se presentan muy rara vez cuando la clindamicina es usada por la vía sistémica.

Productos tópicos con clindamicina aprobados para uso veterinario: Ninguno.

Productos con clindamicina aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Clindamycin Phosphate (varios genéricos)	loción: 1%	venta bajo receta	30 g y 60 g
Cleocin T® (Pharmacia Upjohn)	loción: 1%	venta bajo receta	Alcohol cistosestearílico, glicerina, metilparabeno, 60 ml
Clindamax® (PharmaDerm)	loción: 1%	venta bajo receta	Alcohol cistosestearílico, glicerina, metilparabeno, 60 ml
Clindamicyn Phosphate (varios genéricos)	gel: 1%	venta bajo receta	30 g y 60 g
Cleocin T® (Pharrmacia Upjohn)	gel: 1%	venta bajo receta	Metilparabeno, 30 g y 60 g
Clindagel® (Galderma)	gel: 1%	venta bajo receta	Metilparabeno. 7,5 g, 42 g y 77 g
Clindamax® (PharmaDerm)	gel: 1%	venta bajo receta	Metilparabeno. 30 g y 60 g
Clindamycin Phosphate (varios genéricos)	solución: 1%	venta bajo receta	30 ml y 60 ml
Cleocin T® (Pharmacia Upjohn)	solución: 1%	venta bajo receta	Alcohol isopropílico al 50%. 30 ml y 60 ml. Almohadilla absorbente para un solo uso
Clindets® (Stiefel)	solución: 1%	venta bajo receta	Alcohol isopropílico al 52%; Almohadilla absorbente con 1 ml
Evoclin® (Connetics)	aerosol espumoso: 1%	venta bajo receta	Alcohol cetílico, etanol al 58%, alcohol estearílico. 50 g

MUPIROCINA (ÁCIDO SEUDOMÓNICO A)

Bactroban®, Bactoderm®

Indicaciones/Acciones

La mupirocina está aprobada para el tratamiento tópico de infecciones en caninos causadas por cepas susceptibles de *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus intermedius*. Puede también ser empleada en otras especies y condiciones (por ej., acné felino, piodermia equina, piodermia superficial, abscesos interdigitales, piodermias en puntos de presión, etc.). Asimismo, muestra actividad contra otros patógenos grampositivos: *Corynebacterium* spp, *Clostridium* spp y *Actinomyces* spp.

La mupirocina no está relacionada estructuralmente con otros antibióticos disponibles en el comercio y actúa por inhibición de la síntesis de las proteínas bacterianas al unirse con la isoleucil ARNt sintetasa de la bacteria. Su principal actividad es contra los cocos grampositivos (*Staphylococcus* spp y *Streptococcus* spp), incluyendo las cepas productoras de beta-lactamasa y las cepas resistentes a la meticilina. Si bien la resistencia bacteriana es poco frecuente, se han identificado cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* y se piensa que la transferencia de la resistencia es mediada por plásmidos. No se ha identificado resistencia cruzada con otros antimicrobianos. La mupirocina también tiene actividad contra algunas bacterias gramnegativas, pero no se usa en la práctica clínica para infecciones causadas por esas bacterias.

La mupirocina no muestra una absorción significativa a través de la piel hacia la circulación sistémica, pero penetra bien en las lesiones por piodermia granulomatosa profunda y no es apta para su aplicación sobre quemaduras.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

La mupirocina está autorizada para ser aplicada en caninos 2 veces por día. Después de un curso de tratamiento de 1-2 veces por día, algunos gatos con acné han sido mantenidos (una vez logrado el control) con 1-2 aplicaciones por semana. En los perros, requiere 10 minutos de tiempo de contacto para ser activa.

La mupirocina está contraindicada en los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad. Debido a que el ungüento tiene polietilenglicol, el fabricante advierte que podría desarrollarse nefrotoxicidad si se utiliza sobre lesiones profundas y extensas, pero no se encontraron informes de casos ocurridos.

La mupirocina parece ser bien tolerada; las reacciones por contacto (dolor, eritema, picazón) son posibles pero se piensa que ocurren rara vez. El sobredesarrollo de microorganismos no susceptibles (superinfección) es también posible con el uso prolongado. Desde un punto de vista anecdótico, se ha informado el desarrollo de nefrotoxicidad en muy pocas ocasiones.

Productos tópicos con mupirocina aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Muricin® (PharmaDerm)	ungüento: 2%	venta bajo receta	Aprobado para su uso en caninos; tiene polietilenglicol. 15 g
Productos tópicos con muj	pirocina aprobados para uso huma	ino	
Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Mupirocin (varios genéricos)	ungüento: 2%	venta bajo receta	Polietilenglicol. Dosis unitaria. 15 g, 22 g y 30 g
Bactroban® Ointment (GlaxoSmithKline)	ungüento: 2%	venta bajo receta	Polietilenglicol, 22 g
Centany® (OrthoNeutrogena)	ungüento: 2%	venta bajo receta	Aceite de castor, grasa dura como base. 15 g y 30 g
Bactroban® Cream	crema: 2%	venta bajo receta	Aceite/agua como base. 15 g y 30 g

NITROFURAZONA

(PARA USO TÓPICO) Furazone®

Indicaciones/Acciones

(GlaxoSmithKline)

La nitrofurazona puede ser usada por vía tópica como un antibacteriano para el tratamiento o la prevención de las infecciones superficiales. Es un antibacteriano nitrofurano con actividad bactericida contra muchas bacterias, incluyendo *E. coli, Staphylococcus aureus*, etc. Se piensa que el mecanismo de acción de la nitrofurazona está asociado con la inhibición de las enzimas bacterianas que degradan, principalmente, la glucosa y el piruvato.

Precauciones/Efectos adversos

No se dispone de datos que demuestren su eficacia clínica para el tratamiento de quemaduras menores o infecciones bacterianas de superficie.

Como se ha demostrado que la nitrofurazona causa tumores mamarios cuando se administra en altas dosis a ratas y tumores de ovario en ratones, la ley federal de los Estados Unidos prohibe el uso de productos con nitrofurazona en (o sobre) animales destinados a la producción de alimento, incluyendo equinos destinados a consumo.

La cobertura soluble contiene polietilenglicol y, si se aplica sobre grandes áreas de piel "desnuda", cantidades significativas de polietilenglicol podrían ser absorbidas y causar nefrotoxicidad.

Evitar contacto con los ojos o las membranas mucosas. Los propietarios deben lavar sus manos después de cada aplicación o usar guantes durante su administración. Evitar la exposición a la luz solar, las luces con fuerte fluorescencia, el excesivo calor o los materiales alcalinos.

La nitrofurazona aplicada por vía tópica parece ser bien tolerada; es posible el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad o cutáneas (dolor, eritema, picazón), pero se piensa que ocurren rara vez. El sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles (superinfección) también es probable con el uso prolongado.

Productos tópicos con nitrofurazona aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Nitrofurazone Soluble Dressing (Genérico; MedPharmex, AgriLabs, Vedco, etc.). También disponible con otros nombres comerciales	ungüento (soluble): 0,2%	venta libre	Base hidrosoluble; envase con 450 g
NFZ® Puffer (AgriLabs, Durvet, Aspen, etc.)	polvo soluble: 0,2%	venta libre	45 g. Aprobado para infecciones oculares u óticas, heridas superficiales, cortes y abrasiones en caninos y felinos. Agitar o rotar el envase para aflojar el polvo. Es una droga restringida en California

Productos tópicos con nitrofurazona aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Nitrofurazone (varios)	solución tópica: 0,2%	venta bajo receta	480 ml y 3,8 L
Furacin® (Roberts)	solución tópica: 0,2%	venta bajo receta	480 ml
Nitrofurazone (varios)	ungüento (soluble): 0,2%	venta bajo receta	450 g
Furacin® (Roberts)	ungüento (soluble): 0,2%	venta bajo receta	Polietilenglicol como base; 28 g, 56 g y 454 g
Furacin® (Roberts)	crema: 0,2%	venta bajo receta	Base miscible en agua; alcohol cetílico, vaselina; 28 g

SULFADIACINA PLATA

(PARA USO TÓPICO) Silvadene®

Indicaciones/Acciones

La sulfadiacina plata para uso tópico es empleada para la profilaxis y el tratamiento de quemaduras de 2^{do} y 3^{er} grado. Es también útil para el tratamiento de piodermias localizadas causadas por *Pseudomonas* spp.

La sulfadiacina plata tiene una extensa actividad antimicrobiana y es bactericida para levaduras y muchas bacterias gramnegativas y grampositivas. Actúa rompiendo la membrana y la pared celular microbiana; esto difiere de las acciones antibacterianas del nitrato de plata y la sulfadiacina sódica.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Cuando se la usa para quemaduras, se aplica 1 a 2 veces por día, dándole un espesor de, aproximadamente, 1,5 mm. Se pueden colocar vendajes sobre la crema. Cuando se la usa para piodermias localizadas, se sugiere aplicarla 1 a 2 veces por día frotándola intensamente.

Los pacientes con hipersensibilidad a las sulfonamidas pueden también reaccionar a la sulfadiacina plata. Los riesgos de un tratamiento continuado deben ser contrapuestos a los riesgos de no tratar con este producto. Los pacientes con significativa disfunción hepática o renal pueden acumular la droga, en particular cuando se la usa sobre grandes áreas.

Evitar el contacto con los ojos. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

Los efectos adversos asociados con las sulfonamidas (por ej., queratoconjuntivitis seca en perros, discrasias sanguíneas en caninos y felinos, etc.) son posibles, en particular cuando se emplean sobre grandes áreas o por períodos prolongados. Véase la monografía Sulfadiacina/Trimetoprima en la sección principal para obtener más información.

Productos con sulfadiacina plata aprobados para uso veterinario

No hay productos tópicos aprobados para uso veterinario. Hay una preparación ótica (*Baytril Otic*®) que contiene sulfadiacina plata. Véase la sección Preparaciones óticas para más información.

Productos con sulfadiacina plata aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Silvadene® (Hoechst MR)	crema: 1% (10 mg/g)	venta bajo receta	Base miscible en agua conteniendo petrolato blanco, alcohol estearílico, metilparabeno. 20 g, 50 g, 85 g, 400 g y 1000 g
SSD AF Cream® (Boots)	crema: 1% (10 mg/g)	venta bajo receta	Base miscible en agua, conteniendo petrolato blanco, alcohol estearílico, metilparabeno. 50 g, 400 g y 1000 g
Thermazene® (Sherwood)	crema: 1% (10 mg/g)	venta bajo receta	Base miscible en agua conteniendo petrolato blanco, alcohol estearílico, metilparabeno. 50 g, 400 g y 1000 g
SSD Cream® (Boots)	crema: 1% (10 mg/g)	venta bajo receta	Base miscible en agua conteniendo petrolato blanco, alcohol estearílico, metilparabeno. 20 g, 50 g, 85 g, 400 g y 1000 g

Antisépticos

CLORHEXIDINA

Nolvasan®

Indicaciones/Acciones

La clorhexidina, un antiséptico tópico, tiene actividad contra muchas bacterias pero, aparentemente, no tiene una actividad predecible contra Pseudomonas o Serratia spp. Está disponible para uso veterinario en diferentes formas (soluciones, champúes, jabones, ungüentos, aerosoles, etc.). Debido a que causa menos sequedad y, por lo general, es menos irritante que el peróxido de benzoilo, es usada algunas veces en pacientes que no pueden tolerar a este último. Sin embargo, no tiene efectos queratolíticos, desengrasantes ni de limpieza folicular como los del peróxido de benzoilo. La clorhexidina posee algunos efectos residuales y puede permanecer activa sobre la piel después del enjuague.

A las concentraciones usuales, la clorhexidina actúa dañando las membranas citoplasmáticas bacterianas. La actividad antifúngica puede ser obtenida con una concentración igual o superior al 2%. Para el lavado de heridas se recomienda el uso de una dilución en agua al 0,05-0,1%.

Precauciones/Efectos adversos

Mantener el producto alejado de los ojos, ya que la clorhexidina los puede dañar. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando la administran. Es segura en felinos, aunque se ha descrito la presentación de irritación y úlceras corneales.

La hipersensibilidad y las reacciones irritativas locales son posibles. La posibilidad de irritación se incrementa a medida que aumenta la concentración. La clorhexidina puede retardar la cicatrización de las heridas; no se recomienda su uso durante un tiempo prolongado, en particular sobre tejido de granulación.

Productos tópicos con clorhexidina aprobados para uso veterinario

Hay también varios productos para el lavado del pezón y la ubre, un lubricante y enjuagues orales. Hay varias marcas comerciales para productos con clorhexidina, incluyendo *Nolvasan®*, *Chlorhexiderm®*, *Dermachlor®*, *Chlorasan®*, *Chloradine®*, *Privasan®* y *Chlorex®*.

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Chlorhexidine Spray (varios fabricantes y nombres comerciales)	aerosol: 4%	venta libre	Aloe, 240 ml. Agitar bien. Aprobado para caninos, felinos y equinos
Malaseb® Spray (DVM)	aerosol: miconazol (nitrato) 2% clorhexidina 2%	venta bajo receta	Alcohol al 30%, 240 ml. Aprobado para caninos, felinos y equinos
Chlorhexidine Solution (varios fabricantes y nombres comerciales)	solución: 2%	venta libre	Como el gluconato. 480 ml y 3,8 L. Su uso puede estar aprobado en caninos, equinos, bovinos y porcinos
Chlorhexidine Concentrate (Davis)	solución para dilución: 20%	venta libre	Al 1%, diluir 180 ml en 3,8 L de agua o champú; al 2%: diluir 360 ml en 3,8 L de agua
Malaseb Pledgets® (DVM)	almohadillas medicadas para vendaje: 20 mg de clorhexidina, 17,4 mg de miconazol	venta bajo receta	Alcohol al 30%. 60 almohadillas por envase. Aprobado para uso en caninos, felinos y equinos
Malaseb Towelettes® (DVM)	toallitas medicadas: 15 x 15 cm 72 mg de clorhexidina 63 mg de miconazol	venta bajo receta	Polipropileno al 60%, alcohol al 30%. 60 toallitas por envase. Aprobado para su uso en caninos, felinos y equinos.
Chlorhexidine Flush (varios fabricantes y nombres comerciales)	solución para lavado: dependiendo del producto, la concentración puede no ser especificada	venta libre	120 ml y 360 ml
Malaseb® Flush (DVM)	solución para lavado: miconazol (nitrato) 2% clorhexidina 2%	venta libre	120 y 360 ml
Dermachlor Flush with Lidocaine® (Butler); Chlor-A-Clens L® (Vedco)	solución para lavado: lidocaína 0,5% clorhexidina 0,2%	venta libre	Propilenglicol, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico, glicerina. 120 ml
Chlorhexidine Ointment (varios fabricantes y nombres comerciales)	ungüento: 1%	venta libre	30 ml, 210 ml y 450 g
DOUXO® Chlorhexidine PS (Sogeval)	champú: clorhexidina 3% fitosfigosina 0,05%	venta libre	Lipicid® C8G; 204 ml
Micro Pearls Advantage Seba-Hex Shampoo® (Evsco)	champú: clorhexidina 2% ácido salicílico 2% azufre 2%	venta bajo receta	Novasome® en microvesículas; 360 ml y 3,8 L. Aprobado para caninos, felinos y equinos. Agitar bien. Usar guantes
Nolvasan Shampoo® (Fort Dodge)	champú: 0,5%	venta libre	240 ml y 3,8 L
Chlorhexidine Shampoo 2% (varios fabricantes y nombres comerciales)	champú: 2%	venta libre	240 ml, 480 ml y 3,8 L
Hexadene® Shampoo (Virbac)	champú: 3%	venta libre	Con Spherulites®. 240 ml, 480 ml y 3,8 L

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Chlorhexidine Shampoo 4% (varios fabricantes y nombres comerciales)	champú: 4%	venta libre	360 ml
Malaseb Shampoo® (DVM)	champú: miconazol (nitrato) 2% clorhexidina 2%	venta libre	240 ml, 360 ml y 3,8 L
Ketochlor Shampoo (Virbac)	champú: ketoconazol 1% clorhexidina 2%	venta bajo receta	240 ml. Aprobado para caninos y felinos
Malaseb® Concentrate Rinse (DVM)	enjuague: miconazol (nitrato) 5,2% clorhexidina 5,9%	venta bajo receta	240 y 960 ml. Aprobado para su uso en caninos, felinos y equinos Debe ser diluido antes de usar. No permitir que el animal lama las áreas tratadas hasta que éstas estén secas.
Resichlor Leave-On Conditioner® (Virbac)	acondicionador: 2%	venta bajo receta	240 ml, 480 ml y 3,8 L
Chlorhexidine Scrub (varios)	jabón: 2% y 4%	venta libre	3,8 L

Productos tópicos con clorhexidina aprobados para uso humano

Existen varios limpiadores de piel tópicos disponibles con una concentración del 2-4%. Los nombres comerciales incluyen: Hibiclens®, Hibistat®, Betasept®, Exidine®, Dyna-Hex® y BactoShield®.

LACTATO DE ETILO

Etiderm®

Indicaciones/Acciones

El lactato de etilo en champú puede ser usado cuando se requiere un champú antibacteriano (bacteriostático y bactericida), en particular en animales con piodermias superficiales y de superficie que no pueden tolerar el uso de peróxido de benzoilo. También tiene efectos queratoplásticos, lo que provee actividad antiseborreica.

El lactato de etilo, un compuesto liposoluble, penetra en los folículos pilosos y las glándulas sebáceas donde las lipasas bacterianas lo convierten en ácido láctico y etanol, responsables de su acción antibacteriana. No es tan activo como el peróxido de benzoilo contra los estafilococos, pero es menos irritante y desecante.

Dosis/Precauciones/Efectos adversos

El champú con lactato de etilo es usado, a menudo, junto con antibióticos por vía oral y, por lo general, se aplica inicialmente 2-3 veces por semana; la frecuencia de uso puede ser reducida cuando la piodermia está bajo control.

Evitar el contacto con los ojos. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

Los efectos adversos son poco probables, pero los efectos locales (eritema, dolor, picazón) son posibles.

Productos con lactato de etilo aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Etiderm Shampoo® (Virbac)	champú: 10% (en Spherulite® y en forma libre)		Quitosanida (en <i>Spherulite</i> ® y en forma libre), cloruro de benzalconio (en forma encapsulada), ácido láctico, propilenglicol en champú como base 240 ml, 480 ml y 3,8 L. Aprobado en caninos y felinos. Agitar bien.

Productos tópicos con lactato de etilo aprobados para uso humano: Ninguno.

POVIDONA YODADA

Betadine®

Indicaciones/Acciones

La povidona yodada, un antiséptico yodóforo, es rápidamente bactericida (contra bacterias grampositivas y gramnegativas) a bajas concentraciones. También es fungicida y esporicida (como una solución acuosa al 1%). Es usado con frecuencia como limpiador/antiséptico prequirúrgico de la piel, pero rara vez se emplea en dermatología de pequeños animales debido a sus efectos secantes, irritantes y colorantes.

La povidona actúa liberando lentamente el yodo hacia los tejidos. Indicada para la piodermia superficial y la dermatitis por Malassezia.

Precauciones/Efectos adversos

La povidona puede ser secante, irritante y colorante para la piel, los pelos y las telas. Su uso con emolientes puede aliviar los efectos dese-

cantes. Evitar el contacto con los ojos. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto. La absorción sistémica puede provocar disfunción renal y tiroidea.

Productos tópicos con povidona yodada aprobados para uso veterinario

Hay varias marcas comerciales para los productos con povidona yodada, incluyendo *Poviderm®*, *Prodine®*, *Vetadine®*, *Betadine®*, *Lanodine®*, *Viodine®* y *Povidine®*. También hay (no incluidos en la lista) productos para vendaje de cascos, limpieza de pezones y lavado de ubres que contienen povidona yodada.

Nota: povidona yodada al 10% produce yodo titulable al 1% y así sucesivamente. Los prospectos pueden ser confusos.

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Poviderm Medicated Shampoo® (Butler)	champú: 5%	venta libre	240 ml, 3,8 L
Viodine Medicated Shampoo® (Farnam)	champú: 5%	venta libre	480 ml
Iodine Shampoo (Evsco)	champú: 2%	venta bajo receta	360 ml. No usar en felinos ni gatitos
Povidone Iodine Solution (varios fabricantes y nombres comerciales)	solución: 10%	venta libre	960 ml, 3,8 L
Povidone lodine Ointment (varios fabricantes y nombres comerciales)	ungüento: 10%	venta libre	450 g
Povidone lodine Surgical Scrub (varios fabricantes y nombres comerciales)	jabón: 7,5%	venta libre	3,8 L

Productos tópicos con povidona yodada aprobados para uso humano

Hay varias marcas comerciales para productos con povidona yodada, incluyendo *Betadine*®, *Betagen*®, *Biodine*®, *Etodine*®, *Mallisol*®, *Minidyne*®, *Polydine*® y *Povidine*®. También hay productos (no incluidos en la lista) en forma de gel vaginal, hisopos y limpiadores espumosos para piel.

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Povidone Iodine Solution (varios fabricantes y nombres comerciales)	solución: 10%	venta libre	15 ml, 30 ml, 120 ml; 480 ml, 960 ml y 3,8 L
Povidone Iodine Spray (varios fabricantes y nombres comerciales)	aerosol: 10% aerosol: 5%	venta libre venta libre	30 ml, 60 ml, 480 ml, 3,8 L 89 ml
Povidone lodine Surgical Scrub (varios fabricantes y nombres comerciales)	jabón: 5,5-7,5%	venta libre	15 ml, 480 ml y 3,8 L
Povidone Iodine Ointment (varios fabricantes y nombres comerciales)	ungüento: 10%	venta libre	sobres con 1 g, 30 g, 120 g y 450 g

TRICLOSÁN (IRGASÁN)

Indicaciones/Acciones

El triclosán se encuentra en varios productos, a menudo junto a otros ingredientes activos, y sus efectos antibacterianos pueden ser útiles para el tratamiento de las piodermias superficiales.

El triclosán es un desinfectante/antiséptico bisfenol. Tiene actividad contra un amplio rango de microorganismos, incluyendo bacterias grampositivas y gramnegativas, y actúa inhibiendo la síntesis de ácidos grasos bacterianos, lo que conduce a la alteración de la integridad de la membrana celular. El triclosán no es efectivo contra *Pseudomonas* spp y puede ser menos eficaz contra estafilococos que la clorhexidina o el lactato de etilo.

Precauciones/Efectos adversos

El triclosán no debería ser usado sobre piel quemada o "desnuda" o sobre las membranas mucosas. Evitar el contacto con los ojos. El triclosán no es recomendado como jabón quirúrgico. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando lo administran. Pueden ocurrir reacciones alérgicas por contacto.

Productos con triclosán aprobados para uso veterinario

Hay también productos con triclosán aprobados para su uso como selladores de pezones (Uddergold Dry®) en bovinos.

mpú: triclosán 0,5%		THE RESIDENCE OF THE PROPERTY OF THE PARTY O
fre 2% do salicílico 2%	venta libre	240 ml, 360 ml y 3,8 L
mpú: triclosán 0,5% fre 2% do salicílico 3%	venta libre	240 ml, 360 ml y 3,8 L
mpú: porcentaje no especificado	venta libre	360 ml y 3,8 L
	lo salicílico 2% mpú: triclosán 0,5% fre 2% lo salicílico 3%	o salicílico 2% mpú: triclosán 0,5% venta libre fre 2% lo salicílico 3%

Productos tópicos con triclosán aprobados para uso humano

Hay productos con triclosán aprobados para el lavado de manos, cara y cuerpo en los seres humanos. Los nombres comerciales incluyen Septi-Soft®, Septisol®, Clearasil Daily Face Wash®, Stridex Face Wash®, No More Germies®, Oxy REsiDon´t® y ASC Lotionized®.

Agentes antifúngicos

CLOTRIMAZOL (PARA USO TÓPICO)

Lotrimin®

Indicaciones/Acciones

El clotrimazol tópico tiene actividad contra los dermatófitos y las levaduras; puede ser útil para lesiones localizadas asociadas con *Malassezia*. No es muy efectivo para el tratamiento de las dermatofitosis en felinos.

El clotrimazol inhibe la biosíntesis del ergosterol, un componente de la membrana celular fúngica, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad de la membrana y, probablemente, a la disrupción de su sistema enzimático.

Precauciones/Efectos adversos

Evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

Es posible la irritación de la piel, pero es poco probable.

Productos tópicos con clotrimazol aprobados para uso veterinario

Nota: hay varios productos que contienen clotrimazol para uso ótico; véase la sección correspondiente para más información.

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Clotrimazole Solution (Vet Solutions, Butler, Vedco)	solución: 1%	venta bajo receta	30 ml

Productos tópicos con clotrimazol aprobados para uso humano

Además de los productos abajo expuestos, hay cremas vaginales y supositorios, y pastillas orales con 10 mg.

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Clotrimazole (varios) Cruex® (Novartis) Lotrimin AF® (Schering-P) Desenex® (Novartis)	solución: 1%	venta libre/bajo receta. Regulación de venta determinada según el producto	Dependiendo del producto; 105-113 ml
Lotrimin AF® (Schering-P)	loción: 1%	venta libre	20 ml
Clotrimazole & Betamethasone Diprop. (Fougera) Lotrisone (Schering)	loción: clotrimazol 1% betametasona (diprop) 0,05%	venta bajo receta	30 ml
Clotrimazole (varios) Lotrimin AF® (Schering-P)	crema: 1%	venta libre/bajo receta. Regulación de venta determinada según el producto.	Dependiendo del producto; 10 y 30 ml
Clotrimazole & Betamethasone Diprop (Fougera) Lotrisone® (Schering)	crema: clotrimazol 1% betametasona (diprop) 0,05%	venta bajo receta	15 g y 45 g

ENILCONAZOL

Indicaciones/Acciones

Aunque no hay formulaciones que estén siendo comercializadas en la actualidad para uso tópico en los Estados Unidos, el enilconazol es utilizado por esa vía para el tratamiento de la dermatofitosis en los pequeños animales y los equinos a partir de productos magistrales. *Imaverol*[®] (Janssen) al 10%, un producto comercial para enjuague tópico, está disponible para caninos, bovinos y equinos, y su uso está autorizado en muchos países. La instilación intransal de enilconazol, después del desbridamiento de la placa, ha sido útil para el tratamiento de la aspergilosis nasal en los pequeños animales.

El empleo tópico del enilconazol en los felinos con dermatofitosis es algo controvertido, ya que aparentemente no hay productos disponibles que estén aprobados para su uso en esta especie, ni en Europa ni en Canadá. Hay informes preliminares acerca de la seguridad y el éxito del enilconazol para la dermatofitosis felina, en combinación con itraconazol oral.

En los Estados Unidos hay un producto para uso tópico y un desinfectante ambiental para aves de corral (*Clinafarm EC*®). Desde un punto de vista técnico, es ilegal usar este producto con otro fin que el autorizado; en los Estados Unidos es un producto con licencia EPA.

Precauciones/Efectos adversos

Evitar el contacto con los ojos. Los propietarios deben usar guantes y protección ocular en cada aplicación.

Cuando se aplica en felinos, se ha informado la presentación de hipersalivación, vómitos, anorexia/pérdida de peso, debilidad muscular y un ligero aumento de la ALT sérica.

Productos tópicos con enilconazol aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
<i>Imaverol</i> ® (Janssen)	concentrado: 10%	Estados Unidos	100 ml. El concentrado es diluido al 0,2% (1 parte del concentrado en 50 partes de agua). Para caninos, diluirlo según las instrucciones y lavarlo 4 veces, a intervalos de 3 días; también puede ser útil como baño
Clinafarm EC® (Schering-Plough)	concentrado emulsificable: 13,8%	Pesticida EPA	750 ml. Aprobado para el control de la contaminación por <i>Aspergillus fumigates</i> en las hueveras de las aves de corral. Es una violación a la Ley Federal de EE.UU. usar este producto en una forma que no esté contemplada en su estado de registro. Es corrosivo. Puede causar daño ocular irreversible. El prospecto incluye varias advertencias acerca de la ingestión y la exposición.

Productos tópicos con enilconazol aprobados para uso humano: Ninguno.

KETOCONAZOL (PARA USO TÓPICO)

Nizoral®, Ketochlor®

Para su uso sistémico, véase la monografía incluida en la sección principal. Para su uso ótico, véase la sección sobre Preparaciones óticas en este Apéndice.

Indicaciones/Acciones

El ketoconazol tópico tiene actividad contra dermatófitos y levaduras, y los champúes con ketoconazol pueden ser efectivos para el tratamiento de la dermatitis por *Malassezia*. Los pacientes con infecciones graves y generalizadas pueden requerir tratamiento sistémico adicional. Los champúes con ketoconazol son, la mayoría de las veces, inefectivos (o muestran efectividad mínima) cuando son usados como único agente contra la dermatofitosis.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Las instrucciones incluidas en el prospecto del champú veterinario (*Ketochlor®*) son: en un comienzo puede ser usado 2-3 veces por semana, durante 4 semanas; luego, la frecuencia puede ser reducida a 1 vez por semana, o según sean las instrucciones dadas por el veterinario.

Evitar el contacto con los ojos. Los propietarios deben lavar sus manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto. La irritación cutánea es posible.

Productos tópicos con ketoconazol aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Ketochlor Shampoo (Virbac)	champú: ketoconazol 1% clorhexidina 2%	venta bajo receta	240 ml. Aprobado para caninos y felinos

Productos tópicos con ketoconazol aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Nizoral A-D® (McNeil)	champú: 1%	venta libre	207 ml
Nizoral® (McNeil)	champú: 2%	venta bajo receta	suspensión acuosa; 120 ml
Ketoconazole (Clay-Park)	champú: 2%	venta bajo receta	118 ml
Ketoconazole (Teva)	crema: 2%	venta bajo receta	vehículo acuoso conteniendo alcohol cetílico, alcohol estearílico, sulfito de sodio; 15 g, 30 g y 60 g
Nizoral® (McNeil)	crema: 2%	venta bajo receta	15 g, 30 g y 60 g

SULFURO DE CALCIO (SOLUCIÓN DE CAL SULFURADA)

Lymdyp[®]

Indicaciones/Acciones

El sulfuro de calcio es efectivo y relativamente barato, aunque es un tratamiento no estético para la dermatitis por Malassezia o la der-

matofitosis. También se recomienda para el tratamiento de la demodicosis de superficie (*Demodex gatoi*) en felinos, la cheiletielosis, la trombiculiasis, la sarna sarcóptica y notoédrica, y los ácaros y piojos de los pelos. Debido al efecto negativo asociado con su aplicación, el uso de este producto suele estar limitado a aquellos casos con infecciones generalizadas que no responden al tratamiento sólo con champú, y cuando la terapia sistémica es demasiado costosa. El sulfuro de calcio también puede ser de utilidad como terapia adyuvante de la demodicosis o la sarna sarcóptica.

El sulfuro de calcio tiene propiedades antibacterianas y antifúngicas (y contra algunas levaduras) secundarias a la formación de ácido pentatiónico y sulfuro de hidrógeno después de la aplicación. Se piensa que tanto el sulfuro de calcio como el enilconazol tienen su principal actividad tópica contra *M. canis*. El sulfuro de calcio también tiene efectos queratolíticos, queratoplásticos, antiparasitarios y antipruginosos.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Dosificación aprobada para *LymDyp*®: agitar bien; diluir 120 ml en 3,8 L de agua. Aplicar como enjuague o baño a intervalos de 5-7 días. No enjuagar. Para los casos crónicos o más resistentes se pueden usar 240 ml en 3,8 L.

Dosificación aprobada para *LimePlus Dip*®: 120 ml del contenido en un envase con 3,8 L de agua. Mezclar bien. Bañar al animal previo a la aplicación. Enjuagar eliminando el champú. Echar todo el contenido diluido de *LimePlus Dip*® sobre la mascota y dejarlo que trabaje sobre la piel. Permitir que se seque sobre el animal. No enjuagar. Puede ser aplicado a intervalos de 5-7 días.

Cuando se lo usa para las dermatofitosis, se recomienda la aplicación 2 veces por semana, si el paciente puede tolerar los efectos irritantes del producto.

Evitar el contacto con los ojos. Puede manchar las superficies porosas o decolorar en forma permanente las joyas. Los propietarios deben usar guantes y proteger la piel y los ojos del contacto con la solución. La aplicación debe ser realizada en un área bien ventilada o los propietarios deben tener puesta una máscara protectora (tipo respiratoria).

Si bien es razonablemente atóxico, puede causar irritación y sequedad de la piel. El agregado de vaselina a la solución puede reducir los efectos secantes. El sulfuro de calcio puede teñir el pelo (temporalmente) con un color suave. Su olor puede persistir sobre los pacientes tratados pero, por lo general, es tolerado una vez que el animal se seca. La ingestión oral puede causar náuseas y úlceras en la boca, principalmente en los felinos. El uso de un collar isabelino puede ayudar a evitar que esto ocurra.

Productos tópicos con sulfuro de calcio aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
<i>LymDyp</i> ® (DVM) cor	concentrado: 76,9%	venta libre	480 ml y 3,8 L. Aprobado para caninos, cachorros, gatitos y felinos. Agitar bien y diluirlo antes de usar (véase dosificación)
LimePlus Dip® (Dermapet)	concentrado: 97,8%	venta libre	120 ml, y 480 ml y 3,8 L. Aprobado para su uso en caninos, cachorros, felinos y gatitos. Agitar bien y diluirlo antes de usar (véase dosificación).

Productos tópicos con sulfuro de calcio aprobados para uso humano: Ninguno.

MICONAZOL (PARA USO TÓPICO)

Indicaciones/Acciones

El miconazol tópico tiene actividad contra dermatófitos y levaduras; el champú con miconazol puede ser efectivo para el tratamiento de la dermatitis por *Malassezia*. Los pacientes con infecciones graves y generalizadas pueden requerir terapia sistémica. Las lociones, los atomizadores (aerosoles) y las cremas son usados, en general, para las lesiones localizadas asociadas con *Malassezia* o dermatófitos. Véase la sección Preparaciones óticas para información sobre su aplicación en los casos de otitis externa por *Malassezia*.

Los productos tópicos con miconazol suelen ser inefectivos (o tienen efectividad mínima) cuando son usados solos para la dermatofitosis; por lo general se requiere un tratamiento adyuvante sistémico.

Las acciones del miconazol son el resultado de la alteración de la permeabilidad de la membrana celular fúngica y la interferencia con las enzimas peroxisomales y mitocondriales, lo que conduce a la necrosis intracelular. Los productos con miconazol son fungicidas ante aplicaciones repetidas.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Las cremas, las lociones y los atomizadores (aerosoles) para uso tópico se aplican sobre lesiones localizadas, por lo general, 2 veces por día. Los champúes necesitan un tiempo de contacto de al menos 10 minutos para ser eficaces; en la mayoría de los casos, se recomienda aplicarlos al menos 2 veces por semana.

Evitar el contacto con los ojos. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

La irritación de la piel es posible, pero es poco probable que ocurra; sin embargo, en la piel muy inflamada o con erosiones o úlceras, la colocación de almohadillas medicadas, toallitas medicadas o aerosoles con alcohol (Malaseb®) puede ser muy irritante.

Productos tópicos con miconazol aprobados para uso veterinario

Nota: el nitrato de miconazol es la sal que suele ser usada en los productos farmacéuticos. Si bien, técnicamente, una concentración del 1% de nitrato de miconazol contiene menos del 1% de miconazol, los siguientes productos están redondeados al porcentaje entero más cercano, más allá de cuánto miconazol base contenga, en realidad, cada producto.

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Micro-Pearls Advantage Miconazole 1% Spray® (Evsco)	aerosol: 1%	venta bajo receta	120 ml. Aprobado para caninos, felinos y equinos
Miconazol Spray® 1% (Virbac)	aerosol: 1%	venta bajo receta	120 ml y 240 ml. Aprobado para su uso en caninos y felinos
Conofite Spray® 1% (Schering-Plough)	aerosol: 1%	venta bajo receta	60 ml. Aprobado para su uso en caninos y felinos
Micaved Spray® 1% (Vedco)	aerosol: 1%	venta bajo receta	60 ml. Aprobado para su uso en caninos y felinos
<i>Malaseb Spray</i> ® (DVM)	aerosol: miconazol (nitrato) 2% clorhexidina 2%	venta libre	Alcohol al 30%. 240 ml. Aprobado para su uso en caninos, felinos y equinos
Micazole Spray® (Butler)	aerosol: 1%	venta libre/bajo receta	120 ml y 240 ml. Aprobado para caninos y felinos
Malaseb® Flush (DVM)	solución para lavado: miconazol (nitrato) 2% clorhexidina 2%	venta libre	120 ml y 360 ml. Aprobado para caninos y felinos
Malaseb® Concentrate Rinse (DVM)	enjuague: miconazol (nitrato) 5,2% clorhexidina 5,9%	venta bajo receta	240 ml y 960 ml. Aprobado para caninos, felinos y equinos. Debe ser diluido antes de usar. No permitir que el animal se lama las áreas tratadas hasta que se seque
Malaseb® Pledgets (DVM)	almohadillas medicadas: miconazol 17,4 clorhexidina 20 mg	venta libre	Alcohol al 30%. 60 almohadillas por paquete. Aprobado su uso en caninos, felinos y equinos
Conofite Cream® 2% (Schering Plough)	crema: 2%	venta bajo receta	15 g. Aprobado su uso en caninos y felinos
Resizole Leave-On Lotion® (Virbac)	loción: 2%	venta bajo receta	240 ml. Aprobado para caninos y felinos
Miconosol Lotion® 1% (Med-Pharmex)	loción: 1%	venta bajo receta	60 ml. Aprobado para caninos y felinos
Conofite Lotion® 1% (Schering-Plough)	loción: 1%	venta bajo receta	30 ml. Aprobado para caninos y felinos
Micaved Lotion® 1% (Vedco)	loción: 1%	venta bajo receta	60 ml. Aprobado para caninos y felinos
Micazole Lotion® 1% (Butler)	loción: 1%	venta bajo receta	60 ml. Aprobado para caninos y felinos
Sebazole® Shampoo (Vet Solutions)	champú: miconazol (nitrato) 2% clorxilenol 1%	venta bajo receta	Acido salicílico, tiosulfato de sodio. 240 ml y 360 ml; 3,8 L. Aprobado para caninos, felinos y equinos
Micro-Pearls Advantage Miconazole 1% Shampoo® (Virbac)	champú: 1%	venta bajo receta	Novasome® en microvesículas. 360 ml. Aprobado en caninos, felinos y equinos
Dermazole Shampoo® (Virbac)	champú: 2%	venta bajo receta	18 ml y 480 ml. Aprobado para caninos y felinos
<i>Malaseb Shampoo</i> ® (DVM)	champú: miconazol (nitrato) 2% clorhexidina 2%	venta libre	240 ml, 360 ml y 3,8 L. Aprobado pará caninos, felinos y equinos

Productos tópicos con miconazol aprobados para uso humano

Además de los productos enumerados más abajo, también se encuentran disponibles cremas tópicas vaginales al 2%, supositorios vaginales, polvos y aerosoles en polvo al 2%. La mayoría de los productos aprobados para uso humano son de venta libre.

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Micatin® (Ortho) Neosporin AF® (Pfizer) Lotrimin AF® (Schering) Prescription Strength Desenex® (Ciba)	spray (líquido): 2%	venta libre	Dependiendo del producto: 105-113 ml
Tetterine® (SSS Co)	ungüento: 2%	venta libre	28,4 g
Zeosorb AF® (Stiefel)	gel: 2%	venta libre	24 g
Niconazole Nitrate (Taro) crema: 2% Nicatin® (Ortho) Nonistat-Derm® (Ortho) Neosporin AF® (Pfizer)		venta libre	Dependiendo del producto; 15 g, 30 g y 90 g

NISTATINA

Para su uso sistémico, véase la monografía incluida en la sección principal.

Indicaciones/Acciones

Debido a las limitadas formas posológicas y la fácil disponibilidad de otras medicaciones alternativas antilevaduras, la nistatina no suele ser empleada sola en los pequeños animales. Los productos combinados (*Panalog* y otros) pueden ser usados en lesiones tópicas causadas por levaduras o microorganismos similares; han sido utilizados para las otitis infecciosas mixtas durante muchos años.

La nistatina tiene eficacia contra muchas levaduras y microorganismos similares (*Malassezia*). Se cree que su mecanismo de acción es secundario a la unión con esteroles en las membranas celulares fúngicas, aumentando, de esta forma, la permeabilidad de la membrana con filtración de los componentes intracelulares. La nistatina no tiene actividad contra las bacterias y es inefectiva contra otros hongos.

Precauciones/Efectos adversos

Evitar el contacto con los ojos. Los propietarios deben lavar sus manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

La nistatina sola es muy segura, aunque es posible la presentación de reacciones de hipersensibilidad. Los productos veterinarios combinados son, por lo general, bien tolerados cuando se aplican sobre la piel. La neomicina puede causar sensibilidad localizada.

Productos tópicos con nistatina aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Panalog Cream® (Fort Dodge) Cortalone Cream® (Vedco) Derma-Vet Cream® (Med-Pharma)	crema: nistatina 100.000 U/g triamcinolona (acet) 1 mg neomicina (sulf) 2,5 mg tiostrepton 2500 U	venta bajo receta	Crema acuosa incolora; 7,5 g y 15 g. Aprobada para caninos y felinos.
Panalog Ointment® (Fort Dodge) Animax Ointment® (PharmaDerm) Quadratop Ointment® (Butler) Derma-Vet Ointment® (Med-Pharmex) Dermalog Ointment® (RXV) Dermalone Ointment® (Vedco)	ungüento: nistatina: 100.000 U/g triamcinolona (acet) 1 mg neomicina (sulf) 2,5 tiostrepton 2500 U	venta bajo receta	7,5 ml, 15 ml, 30 ml y 240 ml. Aprobado para su uso en caninos y felinos.

Productos tópicos con nistatina aprobados para uso humano

Además de los productos enumerados más abajo, hay tabletas vaginales y productos para uso oral. Estos últimos pueden encontrarse en la sección principal.

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Nystatin (varios) Mycostatin® (Westwood Squibb) Nilstat® (Lederle) Nystop® (Paddock) Pedi-Dri® (Pedinol)	polvo : 100.000 U/g	venta bajo receta	Dependiendo del producto: 15 g, 30 g y 60 g
Nystatin (varios) Mycostatin® (Westwood Squibb) Nilstat® (Lederle)	ungüento: 100.000 U/g	venta bajo receta	Dependiendo del producto: 15 g y 30 g
Nystatin-Triamcinolone Acetonide (varios) Mycogen II® (Goldline) Mycolog II® (Bristol Meyers Squibb) Myco-Triacet II® (Lemmon)	crema: nistatina 100.000 U/g triamconolona (acet) 0,1%	venta bajo receta	Dependiendo del producto: 15 g, 30 g, 60 g y 120 g
Nystatin (varios) Mycostatin® (Westwood Squibb) Nilstat® (Lederle)	crema: 100.000 U/g	venta bajo receta	Dependiendo del producto: 15 g, 30 g y 240 g
Nystatin-Triamcinolone Acetonide 120 g (varios) Mycogen I/® (Goldline) Mycolog I/® (Bristol Meyers Squibb) Myco-Triacet I/® (Lemmon) Myconel/® (Marnel)	crema: nistatina 100.000 U/g triamcinolona (acet) 0,1%	venta bajo receta	Dependiendo del producto: sobres con 1,5 g; 15 g, 30 g, 60 g y
Myco-Biotic I® (Moore)	crema: nistatina 100.000 U/g triamcinolona (acet) 0,1% neomicina (sulf) 0,5%	venta bajo receta	Crema acuosa incolora con petrolato blanco: 15 g, 30 g, 60 g y 454 g

SELENIO, SULFURO DE

Indicaciones/Acciones

El sulfuro de selenio puede ser útil en los desórdenes seborreicos (principalmente para la seborrea oleosa) y para el tratamiento adyuvante para la dermatitis por *Malassezia*, en particular en los caninos que exhiben signos de dermatitis grasosa o seborreica. Puede haber cierta actividad residual sobre la piel.

El sulfuro de selenio posee propiedades antifúngicas (incluyendo actividad esporicida), queratolíticas, queratoplásticas y desgrasantes. Afecta a las células de la epidermis y el epitelio folicular (modifica el recambio epidérmico) e interfiere con la formación de puentes de hidrógeno en la queratina reduciendo, de esta forma, la producción de corneocitos. El mecanismo de acción del sulfuro de selenio no es bien comprendido.

Precauciones/Efectos adversos

Los productos con sulfuro de selenio **no deben ser usados en los felinos**. Evitar el contacto con los ojos; el sulfuro de selenio puede decolorar las joyas. Los propietarios deben tener puestos guantes cuando usan este producto.

El sulfuro de selenio puede ser irritante, y causa una excesiva sequedad y coloración del pelo. Las membranas mucosas y el área escrotal pueden ser particularmente sensibles a los efectos irritantes de la droga. Puede presentarse una seborrea de rebote, en la que los signos no sólo recurren al suspender el tratamiento, sino que lo hacen en un grado peor.

Productos con sulfuro de selenio aprobados para uso veterinario

Aparentemente no existen productos son sulfuro de selenio aprobados para uso veterinario disponibles, en la actualidad, en EE.UU.; Seleen® puede estar disponible en otros países.

Productos con sulfuro de selenio aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Selenium Sulfide (varios)	champú/loción: 1%	venta libre	210 ml
Selsun Blue Medicated Treatment® (Chattem)	champú/loción: 1%	venta libre	Mentol; 325 ml
Head & Shoulders Intensive Treatment® (Chattem)	champú/loción: 1%	venta libre	400 ml
Selenium Sulfide (varios)	loción: 2,5%	venta bajo receta	120 ml
Selsun® (Abbott)	loción: 2,5%	venta bajo receta	120 ml

TERBINAFINA, CLORHIDRATO DE

(PARA USO TÓPICO) Lamisil®

Para su uso sistémico, véase la monografía incluida en la sección principal.

Indicaciones/Acciones

La terbinafina, un antifúngico derivado de la alilamina, puede ser útil para las lesiones asociadas con *Malassezia*. Las formulaciones para uso tópico actualmente disponibles, no parecen ser muy útiles para el tratamiento de la dermatofitosis en felinos.

La terbinafina inhibe la biosíntesis del ergosterol, pero su mecanismo para esta inhibición es diferente a la de los antifúngicos azoles. El ergosterol es un componente de la membrana de la célula fúngica y este efecto conduce, por lo tanto, a un aumento de la permeabilidad de la membrana y, probablemente, a la disrupción de sus sistemas enzimáticos. La terbinafina es fungicida contra los dermatófitos, pero sólo es fungistática contra las levaduras.

Precauciones/Efectos adversos

Evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas. Los propietarios deben lavar sus manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto. Es posible la irritación de la piel, aunque poco probable.

Productos tópicos con terbinafina aprobados para uso veterinario: Ninguno.

Productos tópicos con terbinafina aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Lamisil AT® (Novartis)	crema: 1%	venta libre	15 g, 30 g
DesenexMax® (Novartis); genérico	crema: 1%	venta libre	24 g
Lamisil AT® (Novartis)	aerosol: 1%	venta libre	Etanol, propilenglicol; 6 g y 12 g
Lamisil AT® (Novartis)	gel: 1%	venta libre	Etanol, alcohol bencílico; 30 ml

Véase también la monografía Peróxido de benzoilo, en la sección Antibacterianos

ÁCIDO SALICÍLICO

Indicaciones/Acciones

1146

A menudo combinado con azufre, los champúes con ácido salicílico suelen ser empleados para el tratamiento de los pacientes con desórdenes seborreicos (seborrea seca y oleosa) exhibiendo una descamación leve a moderada, con leves desechos queratinosos grasosos. En concentraciones más altas, los productos tópicos como *Kerasolv® Gel* (ácido salicílico al 6,6%) pueden ser usados para remover el excesivo tejido localizado asociado con los desórdenes hiperqueratósicos, como los callos y el engrosamiento idiopático del plano nasal y las almohadillas plantares.

El ácido salicílico tiene leves acciones antipruginosas, antibacterianas (bacteriostático), queratoplásticas y queratolíticas. Las concentraciones más bajas son, principalmente, queratoplásticas, y las concentraciones más altas son queratolíticas. El ácido salicílico disminuye el pH de la piel, aumenta la hidratación de los corneocitos y disuelve los anclajes intercelulares entre los corneocitos. Se piensa que el ácido salicílico y el azufre tienen un efecto sinérgico en sus acciones queratolíticas.

Precauciones/Efectos adversos

Evitar el contacto con los ojos, las membranas mucosas y las llagas abiertas o los cortes. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guantes cuando administran el producto.

Por el contacto con el ácido salicílico, es posible la irritación de la piel. Pueden manifestarse quemazón, picazón, dolor, eritema y edema, en particular cuando se lo usa en concentraciones altas (>2%). Puede ocurrir un efecto seborreico de rebote cuando se emplean champúes que contienen azufre.

Productos tópicos con ácido salicilico aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Kerasolv Gel® (DVM)	gel: 6,6%	venta libre	30 ml. Aprobado para su uso en caninos, felinos y equinos. Otros ingredientes (humectantes): lactato de sodio y urea, propilenglicol. Frotar bien. Por lo general, se lo usa 1 vez por día en un comienzo; luego se puede reducir esta frecuencia a 2-3 veces por semana, una vez que ocurra la remisión. A menudo se requiere un tratamiento de por vida.
Sebalyt Shampoo® (DVM)	champú: triclosán 0,5% azufre 2% ácido salicílico 2%	venta libre	240 ml y 360 ml; 3,8 L
Seborex Shampoo® (DVM)	champú: triclosán 0,5% azufre 2% ácido salicílico 3%	venta libre	240 ml y 360 ml; 3,8 L
Nova Pearls Medicated Dandruff Shampoo® (Tomlyn)	champú: ácido salicílico 2% azufre 2%	venta libre	Novasome® humectantes; 360 ml y 3,8 L
Dermapet Dermasebs Shampoo® (Dermapet)	champú: ácido salicílico 2% azufre 2%	venta libre	240 ml y 3,8 L
Keratolux Shampoo® (Virbac)	champú: ácido salicílico 1% gluconato de cinc 0,5% piridoxina 0,5%	venta libre	Spherulites®, ácidos grasos, aceite de la hoja del árbol de té; 240 ml y 480 ml, 3,8 L. Agitar bien; usar guantes
Sebolux Shampoo® (Virbac)	champú: ácido salicílico 2% azufre 2%	venta libre	Quitosanida, urea, glicerina. Ingredientes en forma libre y en Spherulites®. 240 ml, 480 ml y 3,8 L. Agitar bien; usar guantes
Micro-Pearls Advantage Seba-Moist Shampoo® (Evsco)	champú: ácido salicílico 2% azufre 2%	venta bajo receta	Novasome® microvesículas. 360 ml y 3,8 L. Autorizado en caninos y felinos. Agitar bien; usar guantes
Micro Pearls Advantage Seba-Hex Shampoo® (Evsco)	champú: clorhexidina 2% ácido salicílico 2% azufre 2%	venta bajo receta	Novasome® microvesículas. 360 ml y 3,8 L. Aprobado para caninos, felinos y equinos. Agitar bien; usar guantes
NuSal-T® (IVX)	champú: ácido salicílico 3% alquitrán de hulla 2% mentol 1%	venta libre	Aprobado en caninos; 237 ml y 355 ml, 3,8 L

Productos tópicos con ácido salicílico aprobados para uso humano

Nota: hay muchos productos para uso tópico con ácido salicílico para ser utilizados en seres humanos, incluyendo cremas, ungüentos, parches transdérmicos, líquidos y gel, que están principalmente autorizados para la eliminación de verrugas. Excepto un producto (*Salex*® crema al 6%), todos los demás son de venta libre. También hay muchos productos de venta libre para la limpieza de la piel y champúes

que contienen ácido salicílico y, por lo general, azufre (algunas veces con alquitrán de hulla o mentol). Como hay muchos productos similares formulados y autorizados para su uso en animales, los productos humanos no serán expuestos en una lista. Para más información sobre tales productos, véase una referencia farmacológica general de medicina humana o contáctese con un farmacéutico.

AZUFRE, PRECIPITADOS DE

Indicaciones/Acciones

Los champúes que contienen azufre, a menudo en combinación con ácido salicílico, suelen ser empleados para el tratamiento de pacientes con desórdenes seborrericos que exhiben descamación leve a moderada, con leves desechos queratinosos y cerosos.

El azufre tiene acciones queratoplásticas y queratolíticas. Las concentraciones más bajas de azufre son principalmente queratoplásticas, en forma secundaria a su contribución a la conversión de la cisteína en cistina, la que se piensa es un factor importante para la maduración de los corneocitos. Al igual que el ácido salicílico, los efectos queratolíticos del azufre aumentan con la concentración. Se cree que el ácido salicílico y el azufre son sinérgicos en sus acciones queratolíticas. El azufre también tiene leves efectos desgrasantes y puede tener un mínimo efecto antipruriginoso.

El azufre también tiene efectos antibacterianos, antifúngicos y antiparasitarios secundarios a la conversión del azufre a sulfuro de hidrógeno y ácido pentatiónico por parte de las bacterias y los queratocitos.

Precauciones/Efectos adversos

Evitar el contacto con los ojos, las membranas mucosas, las llagas abiertas y los cortes. Los propietarios deben lavarse las manos después de cada aplicación o usar guante cuando administran el producto.

La irritación de la piel es posible. El azufre puede ser secante e irritante, y puede causar prurito. A menudo, hay un olor residual molesto para los propietarios. El azufre puede teñir las telas y el pelo. Puede presentarse un efecto seborreico de rebote cuando se emplean champúes que contienen azufre.

Productos tópicos con azufre aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Sebalyt Shampoo® (DVM)	champú: triclosán 0,5% azufre 2% ácido salicílico 2%	venta libre	240 ml, 360 ml; 3,8 L
Seborex Shampoo® (DVM)	champú: triclosán 0,5% azufre 2% ácido salicílico 3%	venta libre	240 ml y 360 ml; 3,8 L
Micro Pearls Advantage Seba-Hex Shampoo® (Evsco)	champú: clorhexidina 2% ácido salicílico 2% azufre 2%	venta bajo receta	Novasome® microvesiculas; 360 ml y 3,8 L. Aprobado para caninos, felinos y equinos. Agitar bien; usar guantes
Micro Pearls Advantage Seba-Moist Shampoo® (Evsco)	champú: ácido salicílico 2% azufre 2%	venta bajo receta	Novasome® microvesículas; 360 ml y 3,8 L. Aprobado en caninos y felinos. Agitar bien; usar guantes.
Sebolux Shampoo® (Virbac)	champú: ácido salicílico 2% azufre 2%	venta libre	Quitosanida, urea, glicerina. Los ingredientes están en forma libre y en <i>Spherulites</i> ®. 240 ml y 480 ml, y 3,8 L. Agirar bien; usar guantes
Keratolux Shampoo® (Virbac)	champú: ácido salicílico 1% gluconato de cinc 0,5% piridoxina 0,5%	venta libre	Spherulites®, ácidos grasos, aceite de la hoja del árbol de té; 240 ml y 480 ml, y 3,8 L. Agitar bien; usar guantes
Dermapet Dermasebs Shampoo® (Dermapet)	champú: ácido salicílico 2% azufre 2%	venta libre	240 ml, y 3,8 L.
Nova Pearls Medicated Dandruff Shampoo® (Tomlyn)	champú: ácido salicílico 2% azufre 2%	venta libre	Novasome® humectantes; 360 ml y 3,8 L
Paraguard Shampoo® (First Priority)	champú: captán 2% azufre 1%	venta libre	960 ml. Aprobado como un champú antitiña, antifúngico y antibacteriano para caninos, felinos y equinos
Sulf OxyDex Shampoo® (DVM)	champú: peróxido de benzoilo 2,5% azufre 2% (micronizado)	venta bajo receta	240 ml, 360 ml y 3,8 L.

Productos tópicos con azufre aprobados para uso humano

Nota: hay varios productos tópicos con azufre aprobados para uso humano, incluyendo cremas, lociones, champúes, jabones y máscaras, que están principalmente autorizados para el acné o la caspa. Para más información sobre estos productos, véase una referencia farmacológica general de medicina humana (por ej., Facts and Comparisons), o contáctese con un farmacéutico.

ALQUITRÁN DE HULLA

Nota: al momento de escribir esta monografía, muchos productos con alquitrán de hulla aprobados para uso veterinario han sido retirados del mercado debido a que este agente podría ser carcinogénico. Esta acción no parece ser una directiva de la FDA, sino un retiro voluntario.

Indicaciones/Acciones

El uso de champúes con alquitrán de hulla en medicina veterinaria es algo controvertido, en particular desde que todos los productos aprobados para uso veterinario han sido retirados del mercado. Sin embargo, ellos han sido usados en caninos para el tratamiento de la dermatosis grasosa (seborrea oleosa) durante muchos años.

El alquitrán de hulla posee acciones queratoplásticas, queratolíticas, vasoconstrictivas, antipruriginosas y desgrasantes. El mecanismo de su acción queratoplástica (queratorreguladora) es, probablemente, secundario a una disminución de la mitosis y la síntesis del ADN de las células epidérmicas basales.

Precauciones/Efectos adversos

Los riesgos carcinogénicos asociados con los productos con alquitrán de hulla son muy debatidos. Hasta el presente, la mayoría (incluyendo a la FDA) cree que los productos con alquitrán de hulla con una concentración igual o por debajo del 5% son seguros para su uso en seres humanos. No obstante, si son empleados en animales, los propietarios deben usar guantes mientras los aplican y lavarse la piel si ésta toma contacto con cualquiera de estos productos. No se encontraron estudios sobre la evaluación del riesgo carcinogénico en caninos.

Los productos con alquitrán de hulla **no deben ser usados en felinos**, ni en pacientes con reacciones de sensibilidad previa a los productos con alquitrán o que tienen dermatosis descamativa seca.

Hay que ser cuidadoso al comparar las concentraciones de alquitrán de hulla expuestas en los prospectos. La solución de alquitrán contiene, aproximadamente, un 20% de extracto de alquitrán de hulla o alquitrán refinado. Por ejemplo, una solución al 10% contiene cerca de un 20% de alquitrán de hulla (refinado) al 2%.

La fotosensibilización, la desecación de la piel y la irritación cutánea son efectos posibles con el tratamiento con alquitrán. Los efectos adversos son más probables cuando éste se emplea en concentraciones superiores al 3%. El olor residual suele ser molesto para los propietarios. El alquitrán puede teñir las telas o el pelaje y decolorar las joyas.

Productos con alquitrán de hulla aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración (la concentración corresponde a alquitrán refinado o extracto)	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
NuSal-T® (IVX)	champú: alquitrán de hulla 2%, ácido salicílico 3% mentol 1%	venta libre	Aprobado para caninos; 237 ml y 355 ml, y 3,8 L

Productos tópicos con alquitrán de hulla aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración (la concentración expuesta es de alquitrán refinado o extracto)	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
DHS Tar® (Person & Covey)	champú: 0,5%	venta libre	Líquido disponible en 120 ml, 240 ml y 480 ml; gel en 240 g
Tera-Gel® (Geritrex)	champú: 0,5%	venta libre	
PC-Tar® (Geritrex)	champú: 1%	venta libre	180 ml y 114 ml
Zetar® (Dermik)	champú: 1%	venta libre	177 ml
Doak Tar® (Doak)	champú: 1,2%	venta libre	Alcohol isopropílico; 237 ml
Ionil T Plus® (Healthpoint)	champú: 2%	venta libre	120 ml y 240 ml
Neutrogena T/Gel Original® (Neutrogena)	champú: 2%	venta libre	132 ml, 255 ml y 480 ml
Pentrax® (Medicis)	champú: 5%	venta libre	236 ml
Creamy Tar® (Genisis)	champú: 2%	venta libre	240 ml
MG 217 Medicated Tar® (Triton)	champú: 3%	venta libre	120 ml, 240 ml
Polytar® (Stiefel)	champú: equivalente a 0,5%	venta libre	Lanolina; 177 ml y 355 ml

Productos antiseborreicos

Véanse las monografías:

- Peróxido de benzoilo (en la sección Antibacterianos)
- Sulfuro de Selenio (en la sección Agentes antifúngicos)
- Ácido salicílico, Azufre y Alquitrán de hulla (en la sección Agentes queratolíticos)

FITOSFINGOSINA

DOUXO®

Indicaciones/Acciones

La fitosfingosina es un compuesto tópico antiseborreico único. Pertenece a la clase denominada ceramidas, las cuales son materiales cerosos que simulan la composición lipídica normal del estrato córneo. Puede también tener propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Véase las instrucciones en el prospecto.

No se encontraron precauciones específicas ni efectos adversos para estos productos.

Productos tópicos con fitosfingosina aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
DOUXO® Seborrhea Shampoo (Sogeval)	champú: fitosfingosina 0,1%	venta libre	Fomblin (estabilizador), acondicionadores catiónicos; 204 m
DOUXO® Chlorhexidine PS (Sogeval)	champú: clorhexidina 3% fitosfingosina 0,05%	venta libre	Lipicid® C8G; 204 ml
DOUXO® Seborrhea MicroEmulsion Spray (Sogeval)	aerosol: fitosfingosina 0,2%	venta libre	extracto de Boswellia serrata, glicerina; 204 ml
DOUXO® Seborrhea Spot-on (Sogeval)	solución "spot-on": fitosfingosina 1%	venta libre	Transcutol (difusor de superficie)

Productos tópicos con fitosfingosina aprobados para uso humano: Ninguno.

Inmunomoduladores (para uso tópico)

IMIQUIMOD

(PARA USO TÓPICO) Aldara®

Indicaciones/Acciones

El imiquimod es un modificador de la respuesta inmune que puede ser útil para el tratamiento de varias condiciones tópicas en los animales. Está aprobado para su uso en los seres humanos como tratamiento de las verrugas genitales o perianales, el carcinoma de células basales superficiales y la queratosis actínica en la cara y el cuero cabelludo. En los pequeños animales, el imiquimod puede ser beneficioso para el tratamiento de la dermatitis por herpesvirus felino, la queratosis actínica, el carcinoma de células escamosas y la enfermedad de Bowen, las lesiones causadas por papilomavirus y la dermatitis solar localizada o el carcinoma solar in situ. En los equinos, el imiquimod ha sido usado en forma anecdótica con éxito para el tratamiento de los sarcoides.

El imiquimod estimula al sistema inmune del paciente para que libere varias citocinas, incluyendo interferón-alfa e interleucina 12. El imiquimod por sí mismo no tiene actividad in vitro contra los virus de las verrugas, pero estimula a los monocitos y los macrófagos para que éstos liberen citocinas que inducen la involución de la producción de proteína viral.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

El uso en los animales es todavía limitado y se están realizando investigaciones respecto al uso de este agente. Las dosis y los esquemas tera-péuticos deben aún ser determinados. Es probable que éstos deban adaptarse según la lesión a tratar. Hasta el presente, las dosis varían desde la aplicación de una delgada película 1 vez por día, hasta 2-3 veces por semana.

Los propietarios deben usar guantes mientras manipulan o aplican la crema. Se aconseja evitar el contacto con los ojos y las membranas mucosas, aunque los caninos con papilomas de la mucosa oral han sido tratados sin que se advirtieran problemas significativos. Si bien hay pocas posibilidades de que la droga sea absorbida hacia la circulación sistémica, no se debe permitir que el animal lama o acicale la zona donde se aplica el producto; no se deben usar vendajes oclusivos sobre el sitio tratado. Éste no debe ser tocado después de la aplicación. Evitar la exposición del sitio a la luz del sol, ya que puede haber aumento del riesgo de quemadura solar después de su uso (no probado).

Las reacciones cutáneas locales son comunes con el uso del imiquimod e incluyen las siguientes: eritema, quemazón, sensibilidad, dolor, irritación, exudación y necrosis. La duración y la frecuencia del tratamiento pueden necesitar ajustes, dependiendo de la respuesta y las reacciones irritantes que se presenten. La despigmentación y la pérdida de pelo son efectos que pueden ser observados en los sitios de aplicación como secuela postratamiento.

Productos tópicos con imiquimod aprobados para uso veterinario: Ninguno.

Productos tópicos con imiquimod aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Aldara® (3M Pharm)	crema: 5%	venta bajo receta	Alcohol cetílico, alcohol estearílico, petrolato blanco, alcohol bencílico, parabenos. Sobres de uso único con 250 mg en cajas con 12 sobres

TACROLIMUS

(PARA USO TÓPICO) Protopic®

Indicaciones/Acciones

El tacrolimus en ungüento puede ser beneficioso en los pacientes veterinarios como terapia adyuvante de la dermatitis atópica, el lupus eritematoso discoide, el pénfigo eritematoso o foliáceo, la enfermedad vascular del pabellón auricular, la alopecia areata, el vitíligo y las fístulas perianales (en la fase terminal o como mantenimiento después del tratamiento con ciclosporina). A diferencia de los corticosteroides tópicos, el tacrolimus o el pimecrolimus no tienen efectos atrofogénicos o metabólicos asociados con el tratamiento a largo plazo o de grandes áreas.

El tacrolimus actúa de manera similar a la ciclosporina, impidiendo la activación de los linfocitos T, principalmente, por inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina. También bloquea la liberación de las citocinas y los mediadores participantes en la inflamación desde los mastocitos y los basófilos.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Sólo hay limitada experiencia con esta droga en pacientes veterinarios. En su mayoría, las recomendaciones posológicas indican la aplicación 2 veces por día, hasta alcanzar el control de los signos, y luego reducir la frecuencia de administración hasta un nivel que mantenga el control de la inflamación.

El ungüento disponible en el comercio no debe ser usado, o preparado en farmacias magistrales, como agente oftálmico (para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca en caninos), ya que contiene carbonato de propileno, una toxina ocular conocida. Tanto el tacrolimus como el pimecrolimus tienen un "recuadro" de advertencia (obligatorio según la FDA) que advierte respecto a que el uso de estos productos puede aumentar los riesgos de cáncer de piel y linfoma en los seres humanos, aunque no se ha establecido una relación causa:efecto. Debido a la poca frecuencia de presentación en las personas, es probable que el empleo de estas drogas sea relativamente seguro en los pacientes veterinarios. Sin embargo, los propietarios deben ser informados e instruidos para usar guantes o un aplicador (por ej., Q-tip) cuando administran el ungüento.

Las investigaciones preliminares indican que el tacrolimus suele ser bien tolerado en los caninos, pero se ha documentado irritación y prurito localizados en los seres humanos y los perros en los que se aplicó esta droga. Ciertos informes preliminares anecdóticos hacen mención a que el pimecrolimus puede ser menos irritante que el tacrolimus en los caninos, pero también puede no ser tan efectivo. El costo del medicamento puede ser prohibitivo para algunos propietarios.

Productos tópicos con tacrolimus aprobados para uso veterinario: Ninguno.

Productos tópicos con tacrolimus aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Protopic® (Astellas Pharma)	ungüento: 0,03%, 1%	venta bajo receta	30 g, 60 g y 100 g

PIMECROLIMUS

(PARA USO TÓPICO) Elidel®

Indicaciones/Acciones

El pimecrolimus en crema es un agregado relativamente nuevo al armamento tópico de medicina humana, y puede ser de beneficio en los pacientes veterinarios como terapia adyuvante de la dermatitis atópica, el lupus eritematoso discoide, el pénfigo eritematoso o foliáceo, la enfermedad vascular del pabellón auricular, la alopecia areata, el vitíligo y las fístulas perianales (en la fase terminal o como mantenimiento después del uso de ciclosporina). A diferencia del uso tópico de los corticosteroides, el tacrolimus y el pimecrolimus no tienen efectos atrofogénicos o metabólicos asociados con el uso a largo plazo o el tratamiento de grandes áreas.

El pimecrolimus actúa principalmente como la ciclosporina y el tacrolimus, impidiendo la activación de los linfocitos T por inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina. También bloquea la liberación de las citocinas y los mediadores de la inflamación desde los mastocitos y los basófilos. El pimecrolimus puede no tener un mecanismo de acción idéntico al del tacrolimus, ya que no impidió la respuesta inmune primaria (como el tacrolimus) en los ratones, después de la aplicación de un sensibilizador de contacto. Sin embargo, ambas drogas evitan la respuesta secundaria. Cualquier importancia clínica asociada con esta diferencia no es aún clara.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Hay sólo experiencia limitada con esta droga en pacientes veterinarios. La mayoría de las recomendaciones sobre dosificación indican usar el producto 2 veces por día, hasta lograr el control de los signos, y luego reducir la frecuencia de aplicación hasta un nivel que permita mantener el control de la inflamación.

Tanto el tacrolimus como el pimecrolimus tienen un "recuadro negro" de advertencia (obligatorio según la FDA) que advierte respecto a que el uso de este producto puede aumentar los riesgos de cáncer de piel y linfoma en los seres humanos, aunque no se ha establecido una relación causa:efecto. Debido a la poca frecuencia de presentación en las personas, es probable que el empleo de estas drogas

sea probablemente seguro en los pacientes veterinarios. Sin embargo, los propietarios deben ser informados e instruidos para usar guantes o un aplicador (por ej., Q-tip) cuando administran la crema.

Las investigaciones preliminares indican que el pimecrolimus suele ser bien tolerado por los caninos, pero se ha descrito la presentación de irritación y prurito localizados, tanto en personas como en caninos con el uso de esta droga. Informes preliminares hacen mención a que el pimecrolimus puede ser menos irritante que el tacrolimus, pero también menos efectivo. El costo del medicamento puede ser prohibitivo para algunos propietarios.

Productos tópicos con pimecrolimus aprobados para uso veterinario: Ninguno.

Productos tópicos con pimecrolimus aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños	
Elidel® (Novartis)	crema: 1%	venta bajo receta	30 g, 60 g y 100g	-

Retinoides (para uso tópico)

TRETINOÍNA (ÁCIDO TRANSRETINOICO, VITAMINA A ÁCIDA)

Retin-A®

Indicaciones/Acciones

La tetrinoína tópica puede ser útil en el tratamiento de los desórdenes hiperqueratósicos o foliculares localizados, como la acantosis nigricans, la hiperqueratosis idiopática nasal y de las almohadillas plantares, la piodermia de los callos y el acné del mentón. El mecanismo de acción exacto de la tretinoína no está bien comprendido, pero estimula la actividad mitótica celular, aumenta el recambio celular y disminuye la cohesividad de las células epiteliales foliculares.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

En los pequeños animales, el gel de tretinoína para uso tópico es usado, en un comienzo, a una concentración al 0,05% y se aplica 1 vez por día. El tratamiento continúa durante el tiempo que el animal tolere el producto o hasta que se logre el control. Una vez alcanzado este último objetivo, la aplicación se reduce según las necesidades. En los animales incapaces de tolerar el tratamiento, la concentración puede ser disminuida al 0,025-0,01%, en un intento por equilibrar la eficacia y los efectos adversos.

Evitar el contacto con ojos, narinas, partes internas del oído o la boca. Los propietarios deben usar guantes cuando aplican el producto. Los efectos adversos pueden incluir reacciones de hipersensibilidad o irritación local.

Productos tópicos con tretinoína aprobados para uso veterinario: Ninguno.

Productos tópicos con tretinoína aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Renova® (OrthoDerm)	crema: 0,02%	venta bajo receta	40 g
Genéricos (varios); Retin-A® (Ortho); Avita® (Bertek); Altinac® (Upsher Smith)	crema: 0,025%	venta bajo receta	20 g y 40 g
Genérico (Spear); Retin-A® (Ortho); Altinac® (UpsherSmith); Renova® (OrthoDerm)	crema: 0,05%	venta bajo receta	20 g, 45 g y 60 g
Genérico (Spear); Retin-A® (Ortho)	crema: 0,1%	venta bajo receta	20 g y 45 g
Genérico (Spear); Retin-A ®(Ortho)	gel: 0,01%	venta bajo receta	15 g y 45 g
Genérico (Spear); Retin-A® (Ortho), Avita® (Bertek)	gel: 0,025%	venta bajo receta	15 g, 20 g y 45 g
Retin-A Micro® (Ortho)	gel: 0,04%	venta bajo receta	20 g y 45 g
Retin-A Micro® (Ortho)	gel: 0,05%	venta bajo receta	20 g y 45 g

Antiparasitarios para uso tópico

Para los agentes como la eprinomectina, la ivermectina, el Ievamisol, la moxidectina y la selamectina que pueden ser administrados por vía tópica, pero que se absorben a través de la piel, y pueden emplearse para el tratamiento tanto de parásitos internos como externos, véanse las monografías para las drogas sistémicas respectivas, en la sección principal del libro. También véanse las monografías en la sección principal para aquellos productos administrados por vía oral con acción sobre parásitos externos, incluyendo tufenuron, nitenpiram y milbemicina. Debido a que el espinosad fue liberado después de que las monografías principales del texto habían ido a impresión, este producto ha sido incluido aquí sólo por esta edición.

AMITRAZ

Mitaban®, Taktic®, Preventic®, ProMeris® for dogs

Indicaciones/Acciones

En los caninos, el amitraz en solución es usado principalmente por vía tópica para el tratamiento de la demodicosis generalizada. Se encuentra a disposición en el comercio una solución tópica spot-on (*ProMeris*® for dogs) y un collar (*Preventic*®) para el tratamiento y la prevención de la infestación por pulgas y garrapatas. También es usado como un insecticida/acaricida general en muchas otras especies (véase la información en el prospecto). La acción farmacológica del amitraz no está bien comprendida, pero es un inhibidor de la monoamino oxidasa (en los ácaros) y puede tener efectos adversos sobre el SNC de los organismos susceptibles. Al parecer, también posee actividad alfa₂-adrenérgica e inhibe la síntesis de prostaglandinas. El amitraz puede causar un aumento significativo de los niveles de glucosa en plasma, presumiblemente por inhibición de la liberación de insulina a través de la actividad alfa₂-adrenérgica. La yohimbina (alfa₂-bloqueante) o el atipamezol pueden antagonizar este efecto.

Administración/Posologías sugeridas

El concentrado líquido de amitraz es inflamable hasta que se lo diluye con agua. No estresar a los animales durante un tiempo no inferior a 24 horas después de la aplicación de *Mitaban*® Cuando se lo mezcla con agua, proteger la piel expuesta con guantes de goma, etc. Luego de aplicarlo al animal, lavarse las manos y los brazos. Desechar la solución diluida no usada por una vía de desagüe. Enjuagar el envase de *Mitaban*® con agua y luego desecharlo; no volverlo a usar. No reutilizar el collar ni su envase; envolverlo en papel de diario y arrojarlo a la basura. Evitar la inhalación de vapores. Los animales tratados pueden exhibir signos de sedación; si el animal no responde a la estimulación o el estado de sedación persiste durante más de 72 horas, contactar con el veterinario.

CANINOS:

Para el tratamiento de la demodicosis generalizada:

- a) Los caninos con pelo de longitud mediana a larga deben ser rasurados y lavados con un jabón suave y agua antes de efectuar el primer tratamiento. La terapia tópica se lleva a cabo a una concentración de 250 ppm (un frasco de 10,6 ml de *Mitaban*® en 7,6 L de agua tibia), aplicando el producto sobre todo el animal y permitiendo que se seque al aire. NO enjuagar ni secar con toallas. Usar una dilución recién preparada para otros perros o para otras aplicaciones. Repetir el procedimiento cada 14 días, por 3-6 aplicaciones (continuar hasta cumplir con 6 aplicaciones o hasta que dos raspados cutáneos sucesivos no muestren la presencia de ácaros vivos). Los casos crónicos pueden requerir un curso adicional de tratamiento (Prospecto del producto; *Mitaban*® Upjohn).
- b) Para aquellos caninos que sólo son controlados con terapia crónica (como la antes mencionada), o para quienes aceptan el riesgo de usar la droga en una forma "no autorizada" en un intento de cura: los propietarios deben conocer los riesgos del tratamiento y aceptarlos. Primero, tratar con una solución a 250 ppm (tal como la antes descrita) a intervalos semanales durante 4 semanas. Si la respuesta es positiva, continuar hasta que todos los ácaros hayan sido erradicados (usando la evaluación por raspados cutáneos) y luego mantener el tratamiento durante otros 30 días. Si el tratamiento semanal con la dilución a 250 ppm falla, se puede tratar con una concentración a 500 ppm (1 frasco en 3,8 L de agua) a intervalos semanales, tal como fue recién descrito. Si este esquema no tiene éxito, también se puede intentar aplicando la concentración a 1000 ppm, pero el riesgo de toxicidad aumenta y el autor no tiene experiencia en usarla de esta forma. Si estos procedimientos fallan, es poco probable que el animal alcance la cura con amitraz (Miller, 1992).
- c) Para los perros que no responden al tratamiento convencional (según lo expuesto en el prospecto): preparar una solución al 0,125% diluyendo 1 ml del producto comercial al 12,5% para grandes animales (*Taktic*®) en 100 ml de agua. Cortar el pelo y bañar al animal con un champú apropiado 1 vez por semana, si es lo requerido. Usando una esponja, frotar la solución diluida (0,125%) 1 vez por día sobre una mitad del cuerpo y al otro día sobre la otra mitad, alternando así las mitades del cuerpo tratadas en un esquema diario. Secar al aire. Durante la primera semana de tratamiento, mantener al perro hospitalizado y observarlo por la presentación de posibles efectos adversos. Continuar el tratamiento durante 2 semanas después de múltiples raspados negativos a ácaros. Los perros también reciben terapia ótica con una solución diluida de amitraz (1 ml de *Taktic*® en 8,5 ml de vaselina) cada 3 a 7 días, a menos que se manifieste irritación. Un investigador trató también a caninos con pododermatitis mediante pediluvios diarios con una solución al 0,125%. Los resultados preliminares fueron prometedores y los efectos adversos observados en los perros fueron infrecuentes y leves. Los propietarios que aceptan este protocolo no aprobado deben ser cuidadosamente seleccionados y entrenados en el manejo cuidadoso de las soluciones de amitraz (Mundell, 1994).

Para la sarna en cachorros de edad avanzada y caninos adultos:

- a) Diluir y tratar siguiendo las instrucciones del prospecto (véase "a" para demodicosis), por 3 aplicaciones (Moriello, 1992).
- b) Diluir y tratar siguiendo las instrucciones del prospecto (*Mitaban*®, 250 ppm); realizar 1 a 3 aplicaciones con un intervalo de 2 semanas en un curso de tratamiento de 4-6 semanas (Foil, 2003).

FELINOS: (véanse más adelante las advertencias sobre no usar en los felinos).

Para la demodicosis:

a) Diluir el amitraz a 125 ppm y aplicar cada 7-14 días (White, 2000).

CONEJOS/ROEDORES/MASCOTAS DE BOLSILLO:

- a) Ratones, ratas, gerbos, hámsteres, cobayos, chinchillas: 1,4 ml por litro, en aplicación tópica, cada 2 semanas, por 3 a 6 aplicaciones. Cuidado: no se recomienda en animales jóvenes (Adamcak y Otten, 2000).
- b) Conejos: no recomendado.

CAPRINOS:

Para la sarna demodéctica:

a) 10,6 ml de una solución de amitraz (19,9%-*Mitaban*®) en 7,6 L de agua. Usar esta solución para un baño de todo el cuerpo; repetirlo a intervalos de 14 días, por 2 a 3 aplicaciones (Rosser, 1993).

Precauciones/Efectos adversos/Interacciones medicamentosas

No se ha demostrado la seguridad de uso en caninos de menos de 4 meses de edad. El fabricante de *Mitaban*® no recomienda usarlo en estos animales. Las razas toy pueden ser más susceptibles a los efectos neurológicos centrales (sedación transitoria); para estas razas se ha recomendado el uso de dosis bajas (la mitad de la recomendada). Debido a los efectos de la droga sobre la glucemia, utilizar con cuidado en los pacientes diabéticos no controlados. No se ha establecido la seguridad en reproducción. Usarlo sólo cuando los beneficios superan a los posibles riesgos del tratamiento.

El efecto adverso informado con mayor frecuencia, luego de la administración tópica de amitraz, es la sedación transitoria, la cual puede persistir durante un lapso de hasta 72 horas (24 horas es lo usual). Si se está tratando el área periocular, emplear un protector oftálmico (por ej., ungüento oftálmico de petrolato) antes de aplicarlo. No usar si el perro tiene piodermias profundas con formación de fístulas; posponer la aplicación hasta que las lesiones mejoren, después de haber realizado un tratamiento con antibióticos y champú. Otros efectos adversos incluyen: ataxia, bradicardia, vómitos, diarrea, hipotermia e hiperglucemia transitoria. Rara vez se han registrado convulsiones. Los efectos tópicos pueden incluir edema, eritema y prurito. Los efectos adversos son más probables en los pacientes debilitados o gerontes, o en las razas de talla muy pequeña.

El amitraz puede ser tóxico para los gatos y los conejos, y es probable que sea mejor evitar su uso en estas especies, aunque el amitraz ha sido empleado con seguridad en felinos usando una forma diluida para el tratamiento de la demodicosis.

El amitraz puede ser tóxico si es ingerido (tanto por los animales como por el hombre). Perros Beagle que recibieron 4 mg/kg oral por día, durante 90 días, mostraron ataxia transitoria, depresión del SNC, hiperglucemia, reducción de la frecuencia del pulso y disminución de la temperatura corporal. Ningún animal murió.

La intoxicación con amitraz puede ser significativa si se ingiere un collar que contenga la droga. El tratamiento debe consistir en provocar el vómito, retirar el collar por medio de endoscopia (si es posible) y administrar carbón activado y un catártico para eliminar cualquier fragmento remanente del collar. Debido al aumento del riesgo de dilatación gástrica, la gastrotomía puede no ser una opción viable. La yohimbina a una dosis de 0,11-0,2 mg/kg IV (comenzando con el rango de dosis más bajo) puede ser beneficiosa para los efectos de una sobredosis. Debido a que la yohimbina tiene una corta vida media, puede ser necesario repetir su administración, en particular si el animal ha ingerido un collar que contenga amitraz y éste no ha sido retirado desde el tracto gastrointestinal. El atipemazol también ha sido usado para el tratamiento de la intoxicación con amitraz; véase la monografía respectiva para más información. Contáctese con un centro de control toxicológico para más información, si es necesario.

Debido a sus efectos inmunosupresivos, los **corticoides** y otras **drogas inmunosupresoras** (por ej., azatioprina, ciclofosfamida, etc.) no deberían ser empleados en animales con demodicosis.

El amitraz puede interactuar con otros inhibidores de la MAO (incluyendo a la selegilina) o con los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina). El uso concomitante de estas drogas no es recomendado.

Los propietarios deben usar guantes cuando aplican el producto y lavarse si éste toma contacto con la piel.

Productos tópicos con amitraz aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Mitaban® (Pfizer); Nota: la disponibilidad de este producto no ha sido algo confiable en los últimos años; puede no estar disponible).	solución para dilución: 19,9%	venta bajo receta	10,6 ml. La FDA lo aprobó para su uso en caninos. Nota: el líquido es inflamable hasta ser diluido
Taktic® EC (Intervet)	Solución (concentrado emulsificable) para dilución: 12,5%	venta libre-EPA	760 ml. La EPA lo aprobó para su uso en porcinos, bovinos lecheros y para carne. El prospecto indica que no debe ser usado en caninos ni equinos.
ProMeris® for dogs (Fort Dodge)	Solución spot-on: amitraz: 150 mg/ml metaflumizona: 150 mg/ml	venta libre-EPA	Aprobado, aunque aún no a la venta en los EE.UU., (agosto 2007). Véase el prospecto para más detalles
Preventic® (Virbac)	collar: 9% amitraz; 63,5 cm	venta libre-EPA	63,5 cm de largo ajustable (cortar y desechar el remanente no usado). La EPA lo aprobó para su uso en caninos de edad igual o superior a 12 semanas. Efectivo durante 3 meses

Productos tópicos con amitraz aprobados para uso humano: Ninguno.

CROTAMITON

Eurax®

Indicaciones/Acciones

El crotamiton es un acaricida/sarnicida para uso tópico y ha sido empleado principalmente como terapia adyuvante (con ivermectina)

en infecciones por ácaros (por ej., *Knemidopkoptes*) en las aves. El crotamiton tiene acciones tanto acaricidas como antipuriginosas, pero el mecanismo para cada una de ellas es desconocido.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

En general, se recomienda realizar aplicaciones 1 a 2 veces por día. No aplicar alrededor de los ojos ni de la boca. Es poco lo que se sabe acerca del perfil de seguridad del compuesto; la irritación y las reacciones de hipersensibilidad son posibles.

Productos tópicos con crotamiton aprobados para uso veterinario: Ninguno.

Productos tópicos con crotamiton aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños
Eurax® (Bristol Myers Squibb)	crema: 10%	venta bajo receta	Alcohol cetílico con base incolora, 60 g
Eurax® (Bristol Myers Squibb)	loción: 10%	venta bajo receta	Alcohol cetílico con base emoliente; 60 g y 454 g

FIPRONIL CON O SIN (S)-METOPRENO

(PARA USO TÓPICO) Frontline®, Frontline®, Plus

Indicaciones/Acciones

En los Estados Unidos, el fipronil está indicado para el tratamiento de las infestaciones por pulgas, garrapatas o piojos masticadores en caninos y felinos, y como adyuvante en el tratamiento de la sarna sarcóptica en los perros. El fipronil es un antiparasitario derivado del fenilpirazol, el cual interfiere en los intervertebrados con el pasaje de los iones cloruro en los canales para cloruros regulados por el GABA, de manera que interrumpe la actividad del SNC y causa la muerte de la pulga o la garrapata. El fabricante menciona que el fipronil se acumula en la grasitud de la piel y los folículos pilosos, y continúa liberándose durante cierto tiempo, lo que da lugar a una prolongada actividad residual. Aplicada por vía tópica, la droga al parecer se disemina por todo el cuerpo en, aproximadamente, 24 horas por medio de la translocación.

Cuando el fipronil se combina con un regulador del crecimiento de insectos (S)-metopreno (Frontline Plus®), el producto también matará los huevos y larvas de pulgas. El (S)-metopreno imita a la hormona de crecimiento juvenil de la pulga, deteniendo su desarrollo durante la metamorfosis y la etapa larval. También se concentra en los ovarios de la pulga hembra, causando la producción de huevos no viables.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Por lo general, se recomienda la aplicación a intervalos mensuales cuando se lo usa para pulgas, garrapatas o piojos masticadores. Véase el prospecto de los productos para las instrucciones específicas y las recomendaciones sobre baños/natación posadministración. Para el control de los ácaros de la sarna sarcóptica, pueden necesitarse varias aplicaciones mensuales.

No usar en cachorros o en gatitos de menos de 8 semanas. Si bien la irritación temporaria puede ocurrir en el sitio de administración, los animales que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad al fipronil o a cualquiera de los ingredientes del producto, probablemente, no deberían ser tratados de nuevo con este producto.

El fabricante recomienda consultar con el veterinario antes de usarlo en un animal debilitado, geronte o medicado.

Este producto está contraindicado en conejos, ya que han ocurrido muertes con el empleo del aerosol. No aplicar ni atomizar sobre los ojos.

No contaminar la comida ni el agua, y desecharlo en un envase apropiado. Las personas deben evitar que el fipronil contacte con su piel, ojos o ropa, y deben usar guantes cuando lo aplican. Si se usa la formulación en aerosol, hacerlo en áreas bien ventiladas. Evitar el contacto con el animal hasta que esté seco. Lavar bien con jabón y agua si ocurre un contacto.

El prospecto indica que el producto permanece efectivo después del baño (pero no colocar un champú dentro de las 48 horas de aplicación), la inmersión en agua o la exposición a la luz del sol. Hay áreas que pueden parecer húmedas u oleosas hasta 24 horas después de la aplicación.

Rara vez se informan reacciones de hipersensibilidad. Puede ocurrir una irritación temporaria en el sitio de administración.

Productos tópicos con fipronil con o sin (S)-metopreno aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Frontline® Spray Treatment (Merial)	aerosol: fipronil 0,29%	venta libre-EPA	255 ml y 510 ml. Aprobado para su uso en caninos, felinos, cachorros y gatitos (8 semanas de edad o más)
Frontline® Top Spot for Cats and Kittens (Merial)	solución: fipronil 9,7%	venta libre-EPA	Aplicador monodosis con 0,5 ml en 3 y 6 segundos. Aprobado para su uso en felinos y gatitos de 8 semanas de edad o más
Frontline® Plus for Cats and Kittens (Merial)	solución: fipronil 9,8% (s)-metopreno 11,8%	venta libre-EPA	Aplicador monodosis con 0,5 ml en 3 y 6 segundos. Aprobado para su uso en felinos y gatitos de 8 semanas de edad o más
Frontline® Top Spot for Dogs and Puppies (Merial)	solución: fipronil 9,7%	venta libre-EPA	Aplicador monodosis con 0,5 ml en 3 y 6 segundos. Aprobado para su uso en caninos y cachorros de 8 semanas de edad o más

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Frontline® Plus for Dogs & Puppies para su (Merial)			Aplicador monodosis con 0,5 ml en 3 y 6 segundos. Aprobado para su uso en caninos y cachorros de 8 semanas de edad o más. Caninos 5-10 kg: 0,67 ml Caninos >10-20 kg: 1,34 ml Caninos >20-40 kg: 2,68 ml Caninos >40-60 kg: 4,02 ml

Productos tópicos con fipronil aprobados para uso humano: Ninguno.

IMIDACLOPRID IMIDACLOPRID CON PERMETRINA

(PARA USO TÓPICO)

IMIDACLOPRID CON MOXIDECTINA

(PARA USO TÓPICO) Advantage®, K9 Advantix®, Advocate®

Indicaciones/Acciones

El imidacloprid en solución para uso tópico está indicado para el tratamiento de las formas adultas y larvarias de pulgas en caninos y felinos. El producto combinado con permetrina (K9 Advantix®) está indicado como adulticida y larvicida para pulgas, y para repeler y matar garrapatas y mosquitos sólo en caninos. El producto combinado con moxidectina para caninos está indicado para la prevención de la dirofilariasis cardíaca, las pulgas adultas y las formas adultas e inmaduras de anquilostomas, parásitos redondos adultos y parásitos látigo adultos; el producto combinado para felinos está indicado para la prevención de la dirofilariasis cardíaca, las pulgas adultas, los ácaros de la oreja, las formas adultas e inmaduras de anquilostomas y los parásitos redondos adultos.

El mecanismo de acción del imidacloprid como insecticida consiste en actuar sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina localizados sobre la membrana postsináptica, causando impedimento en la función del SNC y la muerte. Ciertas especies de insectos son más sensibles a estos agentes que los receptores mamíferos. Este mecanismo de acción es diferente al de otros agentes insecticidas (organofosforados, piretrinas, carbamatos, reguladores e inhibidores del desarrollo de insectos). El fabricante menciona que el imidacloprid no es teratogénico, hipersensibilizante, mutagénico, alergénico, carcinogénico ni fotosensibilizante. También indica que cuando se lo aplica en forma tópica, el compuesto no es absorbido hacia el torrente sanguíneo o los órganos internos. El producto combinado para caninos también contiene permetrina, un piretroide (piretrina sintética) que matará y repelerá garrapatas y mosquitos. La actividad insecticida de la permetrina es como una neurotoxina en las especies susceptibles, pues enlentece los iones de sodio a través de los canales de sodio en las membranas neuronales.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos/Sobredosis

Véase la información en el prospecto para las instrucciones específicas respecto a la aplicación de los productos con imidacloprid. Por lo general, son administrados 1 vez por mes. Si bien nadar, los baños y las lluvias no afectan en grado significativo la duración de la acción, el uso repetido de champú puede hacer necesarios tratamientos adicionales antes de cumplido el mes. No volver a aplicar a un intervalo inferior a 1 semana en estos animales. Se ha sugerido que el producto felino también puede ser aplicado en conejos, usando la dosis para gatos (Advantage®); colocar en 2-3 áreas a lo largo del dorso (Ivey y Morrisey, 2000).

El fabricante expone las siguientes contraindicaciones para el imidacloprid (solo): no usar en cachorros menores de 7 semanas ni en gatitos de menos de 8 semanas. El fabricante recomienda consultar a un veterinario antes de aplicado en un paciente debilitado, geronte, preñado o en lactación o en aquellos que están recibiendo medicamentos.

El producto combinado con permetrina (K9 Advantix®) no debe ser usado en felinos. Emplear con cuidado en los hogares en los que conviven caninos y felinos, en particular cuando los gatos están en contacto cercano o acicalan a los perros de la casa.

Cuando se lo usa siguiendo las instrucciones, los efectos adversos son improbables. Debido a que la droga tiene un gusto amargo, el contacto oral puede causar excesiva salivación. No colocar en los ojos. Si ocurre contacto ocular (humano o animal), lavar bien con una solución oftálmica o agua. Si bien no es obligatorio, se debe procurar evitar el contacto con la piel. Lavar las manos con jabón y agua después del manejo del producto. Mantener fuera del alcance de los niños y no contaminar el alimento. Desechar el producto con cuidado (en la basura); el producto que contiene permetrina es muy tóxico para los peces.

Hubo 188 exposiciones al imidacloprid informados al Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA; www.apcc. aspca.org) durante el período 2005-2006. De éstos, 95 casos fueron perros (11 con signos clínicos), 92 casos fueron gatos (20 con signos clínicos) y el caso restante fue un ave que no mostró signos clínicos. Los hallazgos comunes en caninos, registrados en orden decreciente de frecuencia, incluyeron vómitos, diarrea e hipersalivación. Los hallazgos comunes en felinos, registrados en orden decreciente de frecuencia, incluyeron hipersalivación, vómitos y anorexia.

Productos tópicos con imidacloprid aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Advantage® for Dogs (Bayer)	solución tópica: 9,1%	El fabricante restringe la ven-	Adulticida/larvicida para pulgas, para uso en caninos y cachorros con edad igual o superior a 7 semanas. En estuches con 4 o 6 tubos: <4,5 kg: 0,4 ml (verde)

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
			>4,5-9 kg: 1 ml (verde-azulado) >9-25 kg: 2,5 ml (rojo) >25 kg: 4 ml (azul)
Advantage® for Cats (Bayer)	solución tópica: 9,1%	venta libre-EPA. El fabricante restringe la venta a veterinarios autorizados	Adulticida/larvicida para pulgas en felinos y gatitos con edad igual o superior a las 8 semanas. En estuches con 4 o 6 tubos: hasta 4 kg: 0,4 ml (naranja) >4 kg: 0,8 ml (púrpura)
K9 Advantix ® (Bayer)	solución tópica: imidacloprid: 8,8 % permetrina: 44%	venta libre-EPA. El fabricante restringe la venta a veterinarios autorizados	Adulticida/larvicida para pulgas, repelente y tratamiento para garrapatas y mosquitos. Para usar en caninos y cachorros con edad igual o superior a 7 semanas. En estuches con 4 a 6 tubos: <4,5 kg: 0,4 ml (verde) >4,5-9 kg: 1 ml (verde-azulado) >9-25 kg: 2,5 ml (rojo) >25 kg: 4 ml (azul)
Advantage Multi® for Dogs (Bayer)	solución tópica: imidacloprid: 10% moxidectina: 2,5%	venta bajo receta	Aprobado para su uso en caninos con edad igual o superior a 7 semanas, y con más de 1,350 kg de peso
Advantage Multi® for Cats (Bayer)	solución tópica: imidacloprid: 10% moxidectina: 1%	venta bajo receta	Aprobado para su uso en felinos con edad igual o superior a 9 semanas, y con más de 900 g de peso

Productos tópicos con imidacloprid aprobados para uso humano: Ninguno.

METAFLUMIZONA

ProMeris®

Indicaciones/Acciones

La metaflumizona es un nuevo insecticida usado para el tratamiento y el control de las pulgas en caninos y felinos. Bloquea el influjo del sodio requerido para propagar el impulso nervioso a lo largo de los axones y las dendritas de las neuronas, causando una reducción en la capacidad de alimentación, pérdida de coordinación, parálisis y muerte de la pulga.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Es un nuevo producto en el momento de escribir esta monografía; véase el prospecto del producto para las instrucciones específicas acerca de la aplicación, las precauciones y los efectos adversos.

Productos tópicos con metaflumizona aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
ProMeris® for Cats (Fort Dodge)	solución tópica: metaflumizona,1%	venta libre-EPA. El fabricante restringe la venta a veterinarios autorizados	Para uso en felinos y gatitos con edad igual o superior a 8 semanas
ProMeris® for Dogs (Fort Dodge)	solución spot-on: amitraz 150 mg/ml metaflumizona 150 mg/ml	venta libre-EPA. El fabricante restringe la venta a veterinarios autorizados	Aprobado, aunque no estaba a la venta en los Estados Unidos en el momento de escribir esta monografía (agosto de 2007). Véase el prospecto para más detalles.

Productos tópicos con metaflumizona aprobados para uso humano: Ninguno.

(S)-METOPRENO, COMBINACIONES CON

(PARA USO TÓPICO)

También véase Fipronil con o sin (S)-metopreno

Indicaciones/Acciones

El metopreno es agregado a los aerosoles para ambientes y productos tópicos a los efectos de eliminar insectos (por lo general, pulgas) por medio de su capacidad para evitar la maduración de los huevos o las larvas. El (S)-metopreno imita a la hormona del crecimiento de los insectos juveniles, deteniendo el desarrollo durante la metamorfosis y la etapa larval. También se concentra en los ovarios de la pulga hembra, causando la producción de huevos no viables. Cuando se combina con un adulticida (por ej., permetrina, fipronil o fenotrina), mata todos los estadios del parásito y la reinfestación es improbable.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Para conocer las recomendaciones específicas sobre dosificación, véase el prospecto del producto.

El metopreno puede ser encontrado en productos que también contienen permetrina o fenotrina, los cuales pueden ser tóxicos para felinos, en particular para los pequeños gatitos. Sólo usar en los gatos aquellos productos que contienen permetrina u otros piretroides autorizados específicamente para su uso en felinos. Puede ocurrir hipersensibilidad con el empleo de estos compuestos. No aplicar en los ojos ni en las membranas mucosas.

El metopreno (solo) tiene baja toxicidad en los mamíferos. Podrían manifestarse reacciones de irritación cutánea o hipersensibilidad. Como el metopreno se desdobla por los rayos UV, el producto debe ser protegido de la acción de la luz.

Productos tópicos con (S)-metopreno aprobados para uso veterinario (listado parcial)

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Hartz Advanced Care 4 in 1 Flea & Tick Drops Plus + for Dogs and Puppies® (Hartz Mountain)	solución tópica: (S)-metopreno 2,3% fenotrina 85,7%	venta libre-EPA	Nota: la fenotrina es un piretroide similar a la permetrina; véase la monografía Permetrina para más información. Para caninos con una edad igual o superior a 12 semanas Envasado y aprobado por peso corporal canino en tubos de 3 1,8-7 kg: 1,1 ml >7-13,5 kg: 1,3 ml >13,5-20 kg: 2,6 ml >20-27 kg:4,1 ml >27-40 kg: 4,6 ml >40 kg: 5,9 ml
Vet-Kem Ovitrol Plus Flea, Tick & Bot Spray® (Wellmark)	aerosol: (S)-metopreno 0,27% piretrinas 0,2% piperonil (butóxido) 0,37%	venta libre-EPA	Dicarboximida N-octil bicloheptano: 0,62% 480 ml y 3,8 L Aprobado para caninos, felinos, cachorros, gatitos, equinos y ponies. No para cachorros ni gatitos de menos de 12 semanas
Hartz Advanced Care 3 in 1 Dog Spray® (Hartz Mountain)	aerosol: (S)-metopreno: 0,07% tetraclorvinfos: 1,08%	venta libre-EPA	300 ml. Tetraclorvinfos es un insecticida organofosforado. No debe ser usado en cachorros de menos de 12 semanas
Vet-Kem Ovitrol Plus Flea & Tick Shampoo® (WellMark)	champú: (S)-metopreno 1,1% piretrinas 0,5% piperonil (butóxido) 1,05%	venta libre-EPA	360 ml. No para cachorros ni gatitos de menos de 12 semanas
Frontline® Plus for Cats and Kittens (Merial)	solución tópica: fipronil, 9,8% (S)-metopreno 11,8%	venta libre-EPA	Aplicador monodosis de 50 ml en 3´ y 6´. Aprobado para su uso en felinos o gatitos con edad igual o superior a 8 semanas
Frontline® Plus for Dogs & Puppies (Merial)	solución: fipronil 9,7% (S)-metopreno 8,8%	venta libre-EPA	Aplicadores monodosis en 3´ y 6´; aprobado para caninos o cachorros con edad igual o superior a las 8 semanas 5-10 kg: 0,67 ml >10-20 kg: 1,34 ml >20-40 kg: 2,68 ml >40-60 kg: 4,02 ml
Vet-Kem Breakaway Plus Flea & Tick Collar for Cats® (Wellmark); Sergeant's Double Duty Fley & Tick Collar for Cats® (Sergeant's)	collar: (S)-metopreno: 2,1% propoxur: 10%	venta libre-EPA	No usar en gatitos de menos de 12 semanas. El propoxur es un insecticida carbamato
Sergeant's Double Duty Flea & Tick Collar for Dogs & Puppies® (Sergeant's)	collar: (S)-metopreno: 2,1% propoxur: 10%	venta libre-EPA	No usar en cachorros de menos de 12 semanas. El propoxur es un insecticida carbamato
Hartz Advanced Care 3 in 1 Control Collar for Puppies® (Hartz Mountain)	collar: (S)-metopreno 2,1% tetraclorvinfos 14,55%	venta libre-EPA	Tetraclorvinfos es un insecticida organofosforado. No usar en cachorros de menos de 6 semanas. Collar de hasta 37,5 cm
Hartz Advanced Care 3 in 1 Control Collar for Dogs® (Hartz Mountain)	collar: (S)-metopreno 1,02% tetraclorvinfos 14,55%	venta libre-EPA	Tetraclorvinfos es un insecticida organofosforado. No usar en cachorros de menos de 6 semanas. Collar de hasta 57,5 cm

Productos tópicos con (S)-metopreno aprobados para uso humano: Ninguno.

PIRIPROXIFENO Y COMBINACIONES CON PIRIPROXIFENO

(PARA USO TÓPICO) Nylar®

Indicaciones/Acciones

Como el metopreno, el piriproxifeno es un regulador del desarrollo de los insectos y se agrega a aerosoles para uso ambiental y productos tópicos, para eliminar insectos (por lo general, pulgas) por medio de su capacidad para evitar la maduración de los huevos o las larvas. El piriproxifeno imita a la hormona del crecimiento juvenil de los insectos, deteniendo el desarrollo durante la metamorfosis y la etapa larval. También se concentra en los ovarios de la pulga hembra, causando la producción de huevos no viables. Cuando se combina con un adulticida (por ej., permetrina, fipronil) mata todos los estadios del parásito y la reinfestación es menos probable. Es más resistente a los rayos UV que el metopreno.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Para conocer las recomendaciones específicas sobre dosificación, diríjase al prospecto del producto.

El piriproxifeno puede ser encontrado en productos que contienen permetrina, la cual puede ser tóxica para los felinos, en particular para los gatitos. Sólo usar en los gatos aquellos productos que contienen permetrina u otros piretroides específicamente autorizados para su uso en felinos.

El piriproxifeno (solo) tiene baja toxicidad en los mamíferos. Podrían ocurrir irritación cutánea y reacciones de hipersensibilidad.

Los propietarios deben usar guantes cuando aplican productos que contienen permetrina u otros insecticidas, y deben lavarse cuando hay contacto entre el producto y la piel.

Productos tópicos con piriproxifeno aprobados para uso veterinario

(Listado parcial; hay aerosoles para ambiente y otros productos tópicos que contienen piriproxifeno).

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Scratchex® Dog Stripe-On Flea & Tick Control (Farnam); Bio Spot® Flea & Tick Control for Dogs (Farnam)	solución tópica: permetrina 45% piriproxifeno 5%	venta libre-EPA	3 por paquete. Sólo para caninos de más de 12 semanas. Paquetes individuales según peso: <6,7 kg: 1 ml >6,7-14,8 kg: 1,5 ml >14,8-29,7 kg: 3 ml >29,7 kg: 4,5 ml
Bio Spot® Stripe On Flea & Tick Control for Cats; Scratchex® Cat Stripe-On Flea Control (Farnam)	solución tópica: piriproxifeno, 3%	venta libre-EPA	Aplicadores con 2-15 ml. Para felinos de más de 12 semanas
Virbac Long Acting Knockout® (Virbac)	aerosol tópico: permetrina 2% piriproxifeno 0,05%	venta libre-EPA	480 ml. Sólo para caninos
Adams® Flea & Tick Mist with IGR (Adams)	aerosol tópico: piretrinas 0,18% piriproxifeno 0,125%	venta libre-EPA	Dicarboxamida N-octil bicicloheptano 1% (acción insecticida sinérgica). 480 ml y 960 ml. Para caninos y felinos
Adams® Flea & Tick Mist with Sykillstop (Adams)	aerosol tópico: piretrinas 0,15% piriproxifeno 0,15% piperonil (butóxido) 1,5%	venta libre-EPA	Dicarboxamida N-octil bicicloheptano 0,5% (acción insecticida sinérgica) 480 ml y 960 ml. Para caninos y felinos, cachorros y gatitos
Adams® Flea & Tick Shampoo with Sykillstop (Adams)	champú: piretrinas 0,075% piriproxifeno 0,75% piperonil (butóxido) 1,5%	venta libre-EPA	480 ml y 960 ml. Para caninos y felinos, cachorros y gatitos
Bio Spot® Shampoo (Farnam)	champú: piretrinas 0,1% piriproxifeno 0,01% piperonil (butóxido) 0,5%	venta libre-EPA	360 ml. Para caninos
Virbac Knockout® IGR Flea Collar for Cats and Kittens (Virbac)	collar: piriproxifeno, 5%	venta libre-EPA	Puede ser usado hasta 13 meses
Virbac Knockout® IGR Flea Collar for Dogs and Puppies (Virbac)	collar: piriproxifeno, 0,5%	venta libre-EPA	No emplear en cachorros de menos de 3 meses. Puede ser usado hasta 13 meses

Productos tópicos con piriproxifeno aprobados para uso humano: Ninguno.

PERMETRINA

Véase también el listado de productos con Imidacloprid con y sin permetrina

Indicaciones/Acciones

La permetrina es un piretroide sintético que actúa como un insecticida/acaricida adulticida. Tiene conocida actividad contra pulgas, piojos, garrapatas y ciertos ácaros (por ej., *Cheyletiella, Sarcoptes scabiei*) y también tiene actividad repelente. En medicina de pequeños animales, se usa principalmente para las pulgas y las garrapatas en los caninos. Para los grandes animales y los animales productores de alimento, hay muchos productos (no expuestos en la lista siguiente) disponibles en formulación tipo "pour-on", polvo/talcos para espolvorear y aerosoles contra pulgas, piojos, mosquitos, garrapatas y melófagos.

La permetrina actúa interrumpiendo la corriente de los canales de sodio en las membranas celulares de los nervios de los artrópodos, lo que les provoca la parálisis y la muerte.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Para conocer las recomendaciones específicas sobre dosificaciones, véase el prospecto de cada producto.

La permetrina (y otros piretroides sintéticos) pueden ser tóxicos para los felinos, en particular para los pequeños gatitos. Sólo usar productos que contengan piretroides autorizados para su uso en gatos. El uso de estos compuestos puede provocar hipersensibilidad. No aplicar sobre los ojos ni las membranas mucosas.

Puede ocurrir prurito y/o leve irritación en el sitio de aplicación, pero es muy poco frecuente.

Los propietarios deben usar guantes cuando aplican el producto y deben lavarse ante cualquier contacto entre éste y la piel.

Productos tópicos con permetrina aprobados para uso veterinario

(Listado parcial; muchos champúes, aerosoles y polvos están disponibles)

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
ProTICall® Insecticide for Dogs (Schering-Plough)	líquido spot-on: permetrina 65%	venta libre-EPA	6 aplicadores x 1 ml; La cantidad dosificada depende del peso del perro: véanse las instrucciones. Aprobado para su uso er cachorros desde las 4 semanas de edad
<i>K9 Advantix</i> ® (Bayer)	solución tópica: imidacloprid 8,8% permetrina 44%	venta libre-EPA. El fabricante restringe la venta a veterinarios autorizados.	Adulticida/larvicida para pulgas, repelente o agente terapéutico para garrapatas y mosquitos. Para emplear en caninos y cachorros a partir de las 7 semanas. En estuches con 4 o 6 tubos. <4,5 kg: 0,4 ml (verde) >4,5-9 kg: 1 ml (azulverdoso) >9-20 kg: 2,5 ml (rojo) >20 kg: 4 ml (azul)
Bansect® Squeeze-On Flea & Tick Control for Dogs® (Sergeant's)	Solución tópica: permetrina 45%	venta libre-EPA	3 por paquete. Sólo para caninos de más de 6 meses. Envases individuales según peso. <15 kg :1,5 ml >15 kg: 3 ml
Scratchex® Dog Stripe-On Flea & Tick Control (Farnam); Biospot® Flea & Tick Control for Dogs (Farnam)	solución tópica: permetrina 45% piriproxifeno 5%	venta libre-EPA	3 por paquete. Sólo para caninos de más de 12 semanas. Envases individuales según peso: <7 kg : 1 ml >7-15 kg: 1,5 ml >15-30 kg: 3 ml >30 kg: 4,5 ml
Vectra 3D® (Summit)	solución tópica: permetrina 36,08% piripoxifeno 0,44% dinotefuran 4,95%	venta libre-EPA	Paquetes en 4 tamaños diferentes para perros de más de 1,125 kg. Para uso en caninos de más de 7 semanas
Virbac Long Acting Knockout® (Virbac)	aerosol: permetrina 2% piriproxifeno 0,05%	venta libre-EPA	480 ml. Sólo para caninos

Productos tópicos con permetrina aprobados para uso humano

Producto (compañía)	Formas posológicas:concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Genérico (varios); Elimite® (Allergan); Acticin® (Bertek)	crema: permetrina 5%	venta bajo receta	60 g. Usado para el tratamiento de la sarna en los seres humanos
Genérico (varios)	loción/crema de enjuague: permetrina 1%	venta libre los seres humanos	60 ml. Usado para el tratamiento de los piojos en la cabeza en

PIRETRINAS Y COMBINACIONES CON PIRETRINAS

(PARA USO TÓPICO)

Para su uso ótico, véase el Apéndice Preparaciones óticas

Indicaciones/Acciones

Las piretrinas son insecticidas naturales que actúan como insecticidas/acaricidas adulticidas. Tienen una conocida actividad de volteo contra pulgas, piojos, garrapatas y Cheyletiella. En medicina de pequeños animales, se usa principalmente para pulgas y garrapatas en caninos y felinos. Para los grandes animales y animales productores de alimento hay muchos productos (no enumerados a continuación) disponibles en formulaciones "pour-on", polvo/talco para espolvorear y aerosol.

Las piretrinas actúan alterando la corriente de los canales de sodio en las membranas celulares de los nervios de los artrópodos, provocándoles parálisis y muerte. A menudo, las piretrinas se encuentran en combinación con reguladores del crecimiento de insectos, tales como metopreno o piriproxifeno, y con butóxido de piperonil (con efecto sinérgico). Este último inhibe las enzimas metabólicas del sistema P450 del insecto, permitiendo usar una dosis más baja del insecticida primario.

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Para conocer las recomendaciones de dosificaciones específicas, véase el prospecto del producto.

Las piretrinas están entre los insecticidas más seguros disponibles, pero no se debe permitir que los felinos se acicalen mientras el producto está húmedo, después de haberlo aplicado en forma de baño o aerosol. Puede ocurrir hipersensibilidad con el uso de estos compuestos. No aplicar sobre los ojos ni las membranas mucosas. Evitar la hipotermia cuando se usan los productos líquidos (aerosoles, baños, etc.), en particular en los pequeños animales o cuando la temperatura ambiente es baja.

El prurito o la irritación cutánea leve son efectos que pueden presentarse en el sitio de aplicación, pero son poco frecuentes. Los propietarios deben usar guantes cuando aplican el producto y deben lavarse cuando éste toma contacto con la piel,

Productos con piretrinas aprobados para uso veterinario

(No es una lista completa pero es representativa de los tipos de productos disponibles: hay muchos champúes, "pour-on", aerosol, talcos y ungüentos)

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Ecto-Foam® (Virbac)	espuma tópica: piretrinas 0,15% piperonil (butóxido) 0,7%	venta libre-EPA	Dicarboxamida N-octil bicicloheptano 0,34% (acción insecticida sinérgica). 270 ml. Contiene piretrinas microencapsuladas y no encapsuladas. Para caninos y felinos de más de 12 semanas
Adams Flea & Tick Dust IK® (VPL)	talco: piretrinas 0,1% carbaril 12,5% piperonil (butóxido) 1%	venta libre-EPA	Gel de sílice al 10%; 85 g. Aprobado para caninos, felinos, cachorros y gatitos de más de 12 semanas
Adams Flea & Tick Mist with IGR® (Adams)	aerosol tópico: piretrinas 0,18% piriproxifeno 0,125%	venta libre-EPA	Dicarboxamida N-octil bicicloheptano 1% (acción insecticida sinérgica). 480 y 960 ml. Para caninos y felinos
Adams Flea & Tick Mist with Sykillstop® (Adams)	aerosol tópico: piretrinas 0,15% piriproxifeno 0,15% piperonil (butóxido) 1,5%	venta libre-EPA	Dicarboxamida N-octil bicicloheptano 0,5% (acción insecticida sinérgica). 480 ml y 960 ml. Para caninos y felinos
Vet-Kem Ovitrol Plus Flea Tick & Bot Spray® (Wellmark)	aerosol tópico: (S)-metopreno 0,27% piretrinas 0,2% piperonil (butóxido) 0,37%	venta libre-EPA	Dicarboxamida N-octil bicicloheptano 0,62%. 480 ml y 3,8 L. Aprobado para caninos, felinos, cachorros, gatitos, equinos y ponies. No usar en cachorros ni gatitos de menos de 12 semanas
Adams Flea & Tick Shampoo with Sykillstop® (Adams)	champú: piretrinas 0,075% piriproxifeno 0,75% piperonil (butóxido) 1,5%	venta libre-EPA	480 ml y 960 ml. Para caninos, felinos, gatitos y cachorros
Bio Spot Shampoo® (Farnam)	champú: piretrinas 0,1% piriproxifeno 0,01% piperonil (butóxido) 0,5%	venta libre-EPA	360 ml. Para caninos
Vet-Kem Ovitrol Plus Flea & Tick Shampoo® (Wellmark)	champú: (S)-metopreno 1,1% piretrinas 0,15% piperonil (butóxido) 1,05%	venta libre-EPA	360 ml. No usar en gatitos o cachorros de menos de 12 semanas
Ectokyl 3X Flea & Tick Shampoo® (DVM)	champú: piretrinas 0,15% piperonil (butóxido) 1% dicarboxamida N-octil bicicloheptano 0,5% isocincomerato di-n-propil 0,5%	venta libre-EPA	Harina de avena, aloe. 240 ml y 3,8 L. No usar en cachorros n gatitos de menos de 12 semanas
Pyrethrin Plus Shampoo® (Vedco)	champú: piretrinas 0,15% piperonil (butóxido) 1,5% dicarboxamida N-octil bicicloheptano 0,5%	venta libre-EPA	180 ml, 360 ml, y 3,8 L
Pyrethrins Dip and Spray® (Davis)	baño y aerosol: piretrinas 3% piperonil (butóxido) 30%	venta libre-EPA	Destilado de petróleo al 12%; 480 ml y 3,8 L. Mantener alejado de las llamas. No usar en cachorros ni gatitos de menos de 4 semanas. Debe ser diluido antes de usar
Virbac Pyrethrins Dip® (Virbac)	Baño: piretrinas 1% piperonilo (butóxido) 4% dicarboximida N-octil bicicloheptano 6% isocincomerato di-n-propil 4%	Venta libre-EPA	120 ml y 3,8 L. No usar en cachorros ni gatitos de menos de 6 semanas. Debe ser diluido antes de usar
Adams Pyrethrin Dip® (Farnam)	Baño: piretrinas 0,97% piperonil (butóxido) 3,74% dicarboximida N-octil bicicloheptano 5,7% isocincomerato di-n-propil 1,94%	venta libre-EPA	120 ml. No usar en cachorros ni gatitos de menos de 12 semanas. Debe ser diluido antes de usar

Productos tópicos con piretrinas aprobados para uso humano: Ninguno.

ESPINOSAD

Nota: este producto fue lanzado al mercado después de que las monografías de productos sistémicos habían sido enviadas a imprenta, y aunque no es una droga tópica, se coloca aquí sólo en esta edición.

Indicaciones/Acciones

Para la prevención y el tratamiento de las pulgas durante 1 mes en caninos a partir de las 14 semanas de edad.

Espinosad es un agonista del grupo S de receptores nicotínicos de la acetilcolina, que causa contracciones musculares involuntarias y

tremores musculares secundarios a la activación de la neurona motora. La exposición prolongada provoca la parálisis y muerte de la pulga. La muerte de la pulga comienza dentro de los 30 minutos de haber sido administrada la droga y en 4 horas es completa. El espinosad no interactúa con los sitios de unión de otros agentes insecticidas (GABAérgicos o nicotínicos).

Posologías sugeridas/Precauciones/Efectos adversos

Una tableta como dosis mínima de 30 mg/kg, 1 vez por mes; dar con alimento.

No se describen contraindicaciones en el prospecto; no está aprobado para su uso en felinos. Las dosis más altas que las autorizadas pueden disminuir el umbral convulsivante en los caninos epilépticos.

Puede causar vómitos, disminución del apetito, letargia o diarrea.

Productos con espinosad aprobados para uso veterinario

Producto (compañía)	Formas posológicas: concentración	Tipo de autorización	Otros ingredientes; tamaños; comentarios
Comfortis® (Lilly)	tabletas masticables: espinosad 150 mg, 270 mg, 560 mg, 810 mg y 1620 mg	venta bajo receta	Almacenar a temperatura ambiente

Productos con espinosad aprobados para uso humano: Ninguno.

Preparaciones óticas

Si bien no son un listado completo, los siguientes ejemplos son representativos de preparaciones óticas típicas disponibles en veterinaria. Para más información sobre el tratamiento de las enfermedades del oído, incluyendo el uso de drogas sistémicas, véase el capítulo de Enfermedades del oído, escrito por MG Radlinsky y DE Mason en Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th Ed, Ettinger y Feldman (eds), Elsevier Saunders Publisher. La información adicional y dosis sugeridas han sido obtenidas de diversas fuentes, incluyendo la referencia antes mencionada de los Dres. Radlinsky y Mason; Dra. Sheila Torres (comunicación personal); resúmenes autorizados por el Dr. Paul B. Bloom (Western Veterinary Conference, 2006) y la Dra. Marcia Schwassmann (Western Veterinary Conference, 2005). Véase el prospecto del producto que se está usando.

Limpiadores/Lavado/Antisépticos/Desinfectantes para oído

Nombre comercial	Ingredientes activos	Dosis	Notas
Ace-Otic Cleanser® (Vetus)	Ácidos acético, láctico y salicílico		
Adams Pan-Otic® (Pfizer)	DSS		
ADL Ear Cleanser® (ADL)	Cocamidopropil-betaína, lactato de isosteramidopropil morfolina		Bueno para las descargas cerosas
ADL Ear Flushing Drying Lotion® (ADL)			Bueno para las descargas cerosas
Alocetic® (DVM)	Ácido acético, aloe		
Alocetic Ear Rinse® (DVM)	Ácido acético, nonoxinol 12	Llenar el canal auditivo, masajear y remover	Puede ser irritante si se emplea en concentracione más altas
Betadine® Solution 10% (P-F), genérico	Povidona yodada 10%	Diluir 1:10-1:50 en agua y emplear como irrigante ótico según se necesite	Se debe diluir antes del empleo
Cerulytic® (Virbac)	Alcohol bencílico, hidroxitolueno butilado	Pocas gotas en cada canal auditivo, masajear y limpiar	Reduce y previene la acumulación de cera.
Cerumene® (Evsco)	Escualeno 25%	Llenar el canal auditivo, masajear durante varios minutos y remover; irrigar y secar	Reduce y previene la acumulación de cera Bueno para las descargas cerosas
Chlorhexiderm® Flush (DVM)	Gluconato de clorhexidina	Como irrigante, llenar el oído, masajear y limpiar empleando material absorbente	Puede ser efectivo para tratar <i>Pseudomonas</i>
ClearX Ear Cleaning Solution® (DVM)	DSS (docusato) 6,5%, urea (carbamida) peróxido 6%	1-2 ml/oído según se necesite	Puede ser irritante si el animal está alerta. Se sugie emplear sólo en clínica para efectuar aspiración
ClearX Ear Drying Solution® (DVM)	Ácido acético, azufre coloidal, hidrocortisona		
Corium-20® (Virbac)	SDA-40B 23%, glicerol		
Ear Cleansing Solution® (Vet Solutions)	Propilenglicol, aloe vera en gel, ácido láctico, DSS, ácido salicílico y ácido benzoico		
Earoxide Ear Cleanser® (Tomlyn)	Peróxido de carbamida 6,5%		
Epi-Otic® (Virbac)	Ácido láctico y salicílico en <i>Spherulites</i> ®, quitosanida encapsulada, DSS y propilenglicol	Llenar el canal auditivo cada 24-48 horas, según se necesite	Tiene actividad ceruminolítica/desecante. También tiene cierta actividad antibacteriana y antifúngica
Epi-Otic Advanced® (Virbac)	Ácido salicílico 0,2%		
Euclens Otic Cleanser® (Vetus)	Propilenglicol, ácido málico, ácido benzoico		
Fresh-Ear® (Q.A. Laboratories)	Clorhidrato de lidocaína , ácido bórico, ácido acético		
Gent-L-Clens® (Schering-Plough)	Ácido láctico, ácido salicílico		
Hexadene Flush® (Virbac)	Gluconato de clorhexidina 0,25%, triclosán		
Klearwax® (Dermapet)	DSS 5%, peróxido de urea 5%		
<i>MalAcetic Otic</i> ® (Dermapet)	Ácido acético 2%, ácido bórico 2%	Inundar el canal auditivo 1 o 2 veces por día durante 14 días; seguir según sea necesario	También disponible en fragancia de manzana
Micro Pearls Advantage Advanced pHormula Ear Cleanser® (Vetoquinol)	Benzoato de alquilo, ácido cítrico, citrato sódico, glicerina, distearato de glicerol, alantoína	Aplicar liberalmente dentro del canal auditivo y masajear	Limpia y reduce el pH a menos de 5 durante un lapso de hasta 18 horas

Nombre comercial	Ingredientes activos		Dosis		Notas
Volvacleanse ® (Fort Dodg	e) Propilenglicol, surfactante	es .	Inundar el canal auditivo 1 veces por día durante 14 luego, seguir según sea r	días;	
<i>Oti-Calm</i> ® (DVM)	Ácidos benzoico, málico, s de eucalipto	salicílico; aceite	Llenar el oído, masajear y empleando material abso Utilizar 1 o 2 veces por s	rbente.	Tiene actividad ceruminolítica y débiles acciones antibacteriana y antifúngica
Otic Clear® (Butler)	Clorhidrato de lidocaína, ácido bórico, ácido acético)		
Oti-Clens® (Pfizer)	Propilenglicol, ácidos málio benzoico y salicílico	CO,	Llenar el oído, emplear ca horas o según se necesit		Tiene actividad ceruminolítica y débiles acciones antibacteriana y antifúngica; también es agente desecante
Otic Domeboro® (Miles) Nota: producto humano	Ácido acético 2%, acetato	de aluminio	Como astringente (desec ótico; llenar el oído cada		Para otitis del nadador
OtiFoam® (DVM)	Betaína cocamidopropilo,	mackaleno 426			Bueno para las descargas cerosas
OtiRinse® (DVM)	Nonoxinol-12, ácido salici benzoico, DSS	ílico, ácido			Bueno para las descargas cerosas
Otocetic Solution® (Vedco) Ácidos bórico y acético 2º	%			
Salina normal estéril	Cloruro de sodio 0,9% según se necesite		Emplear como irrigante o	ocular	Limpiador, agente desecante. Emplear con suavidad; puede ser usado aun con el tímpano ausente
T8 Ear Rinse® (DVM)	Trometamina; edetato de	tetrasodio			
Triz-EDTA® Aqueous Flus (Dermapet)	h Trometamina, edetato dis digluconato de clorhexadi				
Triz-EDTA® Plus (Dermape	et) Trometamina; edetato dis	ódico dihidrato			
Vinagre:agua 50:50					Emplear con suavidad; puede ser usado aún cor el tímpano ausente
Wax-0-Sol® (Life Science) Hexametiltetracosano 25°	%			
<i>Xenodyne</i> ® (VPL)	enodyne® (VPL) Polihidroxidina yodo 0,5%		Diluir 1:1 a 1:5 en agua. se necesite como irrigan por semana para tratar o cada 12 horas para trata seudomonal refractaria	ite ótico; 1 vez toacariasis;	
Preparaciones antiinflai	matorias/glucocorticoide	es			
Nombre comercial	Ingredientes activos		Dosis		Notas
Buro-O-Cort 2:1® (Q.A. Laboratories)	Solución de Burow, hi	idrocortisona			
Bur-Otic HC® (Virbac)	Hidrocortisona 1%, so Burow, ácido acético, benzalconío				
Clearx Drying Solution®	(DVM) Ácido acético, azufre hidrocortisona	coloidal,			
Cor/Astrin Solution® (Vec	dco) Solución de Burow, hid	rocortisona 1%			
MalAcetic HC® (Dermape	t) Hidrocortisona 1%, áo ácido acético	cido bórico,			Para la limpieza del oído, en especial cuando lo oídos están inflamados o irritados
Synotic Otic Solution® Fluocinolona 0,01%, DMSO 60 (Fort Dodge)		DMS0 60%	2-12 gotas (dependiendo del oído) cada 12 horas ir luego cada 48-72 horas par	nicialmente,	Para otitis alérgica moderada a grave u otitis hiperplásica/proliferativa
Preparaciones antimicr	robianas (antibióticos)				
Nombre comercial I	Ingredientes activos Dosis			Notas	
	nrofloxacina 0,5%, ulfadiacina plata (SSD) 1%		dependiendo del tamaño da 12 horas hasta 14 días		on participación especial de bacterias gramnegativas e actividad antifúngica/levaduras (SSD)
Enrofloxacin/Tris-EDTA		Usar 3 veces	al día		del producto inyectable de enrofloxacina

(compuesto magistral)

(Schering-Plough)

Gentocin® Ophthalmic Gentamicina sulfato

a 100 mg/ml con 120 ml de Tris/EDTA

Nombre comercial	Ingredientes activos	Dosis	Notas
Sulfadiacina Plata (compuesto magistral)	sulfadiacina plata	0,5 ml, 2 a 3 veces por día durante 14 días	Mezclar 1 parte de la crema comercial con 1 a 9 partes de agua. Rara vez puede causar hipersensibilidad o irritabilidad. Puede ser eficaz para las otitis causadas por <i>Pseudomonas</i> resistentes

Preparaciones antimicrobianas (antifúngicas)

Nombre comercial	Ingredientes activos	Dosis	Notas
Clotrimazole Solution (VET Solution)	Clotrimazol 1% cloroxilenol		
Conofite Solution® (Schering Plough)	Miconazol (nitrato) 1%		
Otomax® (Schering Plough) DVMax® (DVM) Tri-Otic® (Med-Pharmex) OtoSooth® (RXV) Otibiotic® (Butler) Gentizol® (VetOne) Malotic® (Vedco)	Gentamicina 0,3% betametasona 0,1% clotrimazol 1%	2-12 gotas (dependiendo del tamaño del canal auditivo) cada 12 horas	Otitis bacteriana (por <i>Pseudomonas</i>), otitis fúngica
Panolog® (Fort Dodge) Derma 4 Ointment® (Pfizer) Dermagen Ointment® (Butler) Dermalone Ointment® (Vedco) Quadritop® Ointment (Vetus)	Neomicina 0,25% tiostrepton triamcinolona 0,1% nistatina 100.000 U/ml	2-12 gotas (dependiendo del tamaño del canal auditivo) cada 12 horas	Otitis alérgica, bacterianas o por levaduras
Tresaderm® (Merial)	Neomicina 0,25% dexametasona 0,1% tiabendazol 4%	2-12 gotas (dependiendo del tamaño del canal auditivo) cada 12 horas durante 7 días	

Corticosteroides + preparaciones antimicrobianas

Nombre comercial	Ingredientes activos	Dosis	Notas
Panolog® (Fort Dodge) Derma 4 Ointment® (Pfizer) Dermagen Ointment® (Butler) Dermalone Ointment® (Vedco) Quadritop® Ointment (Vetus)	Neomicina 0,25% tiostrepton triamcinolona 0,1% nistatina 100.000 U/ml	2-12 gotas (dependiendo del tamaño del canal auditivo) cada 12 horas	Otitis alérgica, bacterianas o por levaduras
Tresaderm® (Merk)	Neomicina 0,25% dexametasona 0,1% tiabendazol 4%	2-12 gotas (dependiendo del tamaño del canal auditivo) cada 12 horas	Otitis alérgicas, bacterianas o por levaduras
Gentocin Otic Solution® (Schering) Betagen® Otic Solution (Med-Pharmex) Genone Otic Solution® (VetOne) Gentaotic® (Butler) Gentoved Otic Solution® (Vedco)	Gentamicina 3 mg/ml betametasona 1 mg/ml	2-12 gotas (dependiendo del tamaño del canal auditivo) cada 12 horas durante 7-14 días	Otitis bacteriana (<i>Pseudomonas</i>) y alérgicas
MoMetaMax® Otic Suspension (Schering Plough)	Por cada gramo: gentamicina 3 mg mometasona 1 mg clotrimazol 10 mg		
Otomax® (Schering-Plough) DVMax® (DVM) Tri-Otic® (Med-Pharmex) OtoSooth® (RXV) Otibiotic® (Butler) Gentizol® (VetOne) Malotic® (Vedco)	Gentamicina 0,3% betametasona 0,1% clotrimazol 1%	2-12 gotas (dependiendo del tamaño del canal auditivo) cada 12 horas	Otitis bacterianas (<i>Pseudomonas</i>), alérgicas o fúngicas
Quadritop® Ointment (Vetus)	Nistatina, sulfato de neomicina, tiostrepton, acetonida de triamcinolona		
Topagen® Ointment (Schering Plough)	Sulfato de gentamicina, Valerato de betametasona		
Tritop® (Pfizer)	Sulfato de neomicina, acetato de isoflupredona, clorhidrato de tetracaína		

Preparaciones antiparasitarias

Nombre comercial	Ingredientes activos	Dosis	Notas
Acarexx® (Idexx)	Ivermectina 0,01%	0,5 ml en cada oído; repetir 1 vez si es necesario	Para otoacariasis en gatos
Cerumite® (Evsco)	Piretrinas 0,05%, escualeno 25%	2-12 gotas (dependiendo del tamaño del oído) cada 12 horas durante 7-10 días	Para otoacariasis
<i>Milbemite®</i> (Novartis)	Milbemicina oxima 0,1%	Aplicar todo el contenido del tubo en el canal auditivo externo; 1 tubo por oído	Para otoacariasis en gatos
Otomite Plus® (Virbac); Mita-Clear® (Pfizer)	Piretrinas 0,15%, butóxido de piperonilo técnico 1,5%, dicarboximida N-oB 0,5%, isoincomeronato Di-n-P 1%	Limpiar el oído, instilar suficiente para humectar el canal auditivo y masajear. Retratar en 7 días	Para otoacariasis

Dietas terapéuticas en los pequeños animales

Las siguientes tablas están adaptados del sitio en la red http://vet.osu. edu/nssvet.htm del Servicio de Apoyo Nutricional del Hospital Escuela Veterinario de la Universidad Estatal de Ohio, y fueron provistas por Michelle DuMond, RVT y el Dr. C.A. Tony Buffington. El manual de dietas se encuentra en el sitio de la red y los resultados pueden clasificarse por una variedad de parámetros dietarios. Debido a que las dietas son constantemente modificadas, consultar en este sitio para obtener información más actualizada.

Manual de dietas

Las siguientes tablas contienen algunos parámetros nutricionales de los alimentos disponibles en nuestro hospital (Estado de Ohio). Las dietas son clasificadas como alimentos veterinarios debido a que serán usadas sólo bajo supervisión veterinaria. Los alimentos disponibles en el comercio son también apropiados para algunas de las condiciones expuestas (según corresponda en las tablas). Las tablas se basan en las modificaciones nutricionales más comúnmente reconocidas para una enfermedad en particular. Este formato fue elegido debido a que los veterinarios hacen el diagnóstico, deciden las modificaciones nutricionales necesarias, y luego eligen la dieta más apropiada para un paciente en particular. Algunos alimentos son usados para más condiciones que las que se mencionan en las tablas.

Todas las tablas contienen título, una breve introducción, las indicaciones, contraindicaciones, modificaciones de nutrientes principales y sustitutos comerciales (si están disponibles). Las columnas de las tablas incluyen:

- DIETA: el tipo (enlatado o seco) y el nombre de la dieta.
- FAB: el fabricante de la dieta.
- UNIDAD: la unidad de administración = latas para los alimentos enlatados y tazas para el alimento seco.
- PESO: el peso neto, en gramos de la unidad.
- ENERGÍA: el número de kilocalorías (kcal) contenidas en cada unidad.
- CANTIDAD DE NUTRIENTES POR CADA 100 KCAL: gramos de proteína, grasa, carbohidrato (HdC), fibra y agua, y miligramos (mg) de calcio (Ca), fósforo (P), sodio (Na), potasio (K) y magnesio (Mg) contenidos en 100 kcal de cada dieta.

Los alimentos formulados para la calculólisis o la prevención de urolitos de urato (U), estruvita (E) u oxalato (O) incluirán estas columnas. Las dietas con estos posibles atributos estarán señaladas por una "S" (sí).

Para estimar el porcentaje de kcal como proteínas o carbohidratos, multiplicar los gramos por 4; para la grasa, multiplicar por 9.

Todos los datos fueron obtenidos a partir de la bibliografía de publicidad dada por el fabricante disponible en el otoño de 2007.

Los datos en las tablas pueden ser usados para comparar el contenido nutriente de las diferentes dietas y para comparar el contenido de nutrientes de una dieta con las necesidades nutricionales de un paciente:

Para comparar las dietas:

De similar contenido de humedad y densidad de energía, uno puede usar la cantidad de nutriente por unidad como ración -las regulaciones de la AAFCO requieren que se informe el mínimo porcentaje de proteínas y grasa y el máximo de humedad y fibra en todos los alimentos para mascotas.

De diferente contenido de humedad (por ej., seco vs enlatado)

y similar densidad energética, uno puede usar la cantidad de nutriente por unidad de sustancia seca. Por ejemplo, una dieta seca que contiene 20% de proteína y 9% de agua (91% de materia seca) tomando como base 1 ración contiene 20/91* 100 = 22% de proteína sobre una base de materia seca, mientras que un alimento enlatado que contiene 5% de proteína y 77% de agua (23% de materia seca) tomando como base una ración que contiene 5/23 x 100 = 22% de proteína sobre una base de materia seca.

De diferente densidad de energía (por ej., rica vs pobre en grasa), uno puede usar la cantidad de nutrientes por cada 100 kcal. Por ejemplo, una dieta que contiene 25% de proteína y 7% de grasa sobre una base de materia seca contiene 8 g de proteína por cada 100 kcal, mientras que una dieta que contiene 25% de proteína y 21% de grasa, sobre una base de materia seca, contiene sólo 5 g de proteína por cada 100 kcal.

Para comparar el contenido de nutrientes de una dieta con las necesidades de nutrientes de un paciente, usar la cantidad por unidad de peso corporal por día; debido a que muchos alimentos veterinarios contienen cantidades restringidas de algunos nutrientes, uno debe comparar el número de gramos de nutriente en la cantidad de alimento consumido con las necesidades del animal para asegurarse que se están evitando las deficiencias. Esto es de importancia práctica para la proteína y el sodio. Por ejemplo, el mínimo de proteína ingerida para sostener las reservas proteicas en caninos, es aproximadamente, 1 gramo cada 450 g de peso por día. Si un canino con insuficiencia renal avanzada consume 20 kcal cada 450 g de peso por día, la dieta necesitará contener, al menos, 5 gramos cada 100 kcal para proveer una suficiente cantidad de proteínas, según las necesidades del canino. Si el canino consumió 30 kcal cada 450 g de peso por día, sólo serían necesarios 3,3 gramos de proteína cada 100 kcal.

Debido a que la terapia con dieta en varias enfermedades consiste en la restricción de la ingesta de nutrientes, y debido a que muchos (¿la mayoría?) de los pacientes con enfermedades sensibles a nutrientes son gerontes y no comen mucho, los riesgos de deficiencia de nutrientes deberán ser considerados. Esto es particularmente así cuando se anticipa que el tratamiento continuará durante meses o años. Por estas razones, se presenta abajo una estimación de la mínima ingesta diaria de algunos nutrientes esenciales (cantidad por kg) para los adultos de tamaño promedio.

Nutriente	Caninos	Felinos
Energía	10 kcal	
Agua	10 ml	
Proteínas	1 g	2 g
Sodio	10 mg	
Fósforo	20 mg	

A menudo, los alimentos veterinarios se venden como conteniendo "altos" o "bajos" niveles de algunos nutrientes. En la actualidad, no hay una definición generalmente aceptada para estos términos. Mis propias definiciones son las siguientes, muchas extrapoladas de la medicina humana:

Nutriente	Caninos	Felinos	
Municing	Gaillius	1 cillius	
Bajas calorías	<3 kcal/g de materia seca	<3 kcal/g de materia seca	
Altas calorías	>4,5 kcal/g de materia seca	>4,5 kcal/g de materia seca	
Bajas proteínas <5 g/100 kcal		<7g/100 kcal	
Altas proteínas >8 g/100 kcal		>10 g/100 kcal	
Bajo en grasa	<2 g/100 kcal	<2 g/100 kcal	
Alto en grasas	>5 g/100 kcal	>5 g/100 kcal	

Nutrientes	Caninos	Felinos
Bajo en fibras	<0,25 g/100 kcal	<0,25 g/100 kcal
Rico en fibras	>1,5 g/100 kcal	>1,5 g/100 kcal
Bajo en sodio	<100 mg/100 kcal	<100 mg/100 kcal

Sugerencias de alimentación general: recordar, siempre es mejor para un paciente comer algo de una dieta "erronea" que nada de una dieta "correcta".

- 1. Introducir la dieta gradualmente, una vez que el estado del paciente está mejorando, para evitar crear una aversión aprendida, que es la asociación de un estímulo adverso con una dieta novel. Si uno intenta dar una dieta en particular durante tiem-
- po prolongado, ella deberá ser introducida cuando el paciente esté comiendo mejor, de forma tal que asocie el alimento con la mejoría de la salud.
- 2. Cantidad: como una pauta inicial, usar las "necesidades energéticas para caninos y felinos sedentarios" u ofrecer alrededor de 20 kcal/450 g (unas 42 kcal/kg) de peso para felinos y para la mayoría de los caninos (ante un peso superior a los 45 kg, usar unas 10 kcal/450g o 21 kcal/kg), ajustando la ingesta según sea necesario para mantener un estado corporal moderado.
- Seguir las instrucciones de la sección titulada "tratamiento de la inapetencia" (en el sitio de la red) cuando la ingesta de alimentos disminuye por debajo de las cantidades antes estimadas.

Abreviaturas para los fabricantes:

Hills/Science Diet: H/SD Purina: PUR

Heinz: HNZ

Eukanuba/lams: EUK/l Royal Canin/IVD: RC/IVD

Dietas terapéuticas para caninos

Dietas con fibra modificada para caninos

En orden decreciente de fibra (g)/100 kcal

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					pH
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
			o iuiu)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
w/d con Pollo (H/SD)	fibra modificada	seco	82 g	236	5,9	2,8	15,9	5,5	197	169	72	207	32	NA	6,2- 6,4
w/d (H/SD)	fibra modificada, energía reducida	seco	82 g	243	5,8	2,7	15,3	5,4	194	164	70	198	33	NA	NA
Hifactor Formula (RC/IVD)	fibra modificada, energía reducida, grasa reducida	seco	78 g	233	8,1	3,8	11	4,4	406	356	66	478	66	209	
Hifactor Formula (RC/IVD)	fibra modificada, energía reducida, grasa reducida	lata	396 g	318	6,4	2,6	15,7	4,3	249	224	137	211	12	199	NA
Diabetic HF (RC/IVD)	fibra modificada, energía reducida, grasa reducida	lata	396 g	318	6,6	3	14,7	3,6	365	299	83	266	23	266	NA
Diabetic HF 18 (RC/IVD)	adulto, fibra modificada	seco	62 g	186	6,6	3	14,7	3,6	365	299	83	266	23	266	NA
w/d (H/SD)	fibra modificada, energía reducida	lata	384 g	329	5,1	3,6	14,8	3,5	180	146	67	180	25	210	NA
DCO (PUR)	fibra modificada	seco	226 g	320	6,9	3,4	13	2,1	330	250	90	190	30	220	NA

Dietas con proteína novel para caninos

En orden según fabricante

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
			o jaid)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
EUK Response - herring & potato (EUK/I)	proteína novel	seco	74 g	301	5,5	3,1	11,6	0,5	238	216	127	370	30	255	NA
EUK Response - kangaroo & oats (EUK/I)	proteína novel	seco	91 g	381	4,9	3,6	12	0,7	161	133	118	153	40	240	NA
Response FP (EUK/I)	proteína novel	seco	74 g	301	5,5	3,1	11,6	0,52	238	216	127	370	NA	255	NA
Response KO (EUK/I)	proteína novel	seco	90 g	381	4,9	3,6	12	0,69	161	133	118	153	NA	240	NA
EUK-Response Catfish & Potato (EUK/I)	proteína novel	lata	397 g	502	8	6,7	5,8	0,3	293	206	158	491	NA	253	NA

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					pH
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
				o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
EUK-Adult Lamb & Rice (EUK/I)	proteína novel	lata	283 g	372	6,9	4,6	4,2	0,8	210	190	140	150	20	110	NA
Lamb & Rice (EUK/I)	proteína novel	lata	397 g	521	6,9	4,6	4,2	0,8	220	160	90	180	10	110	N
Response HP (EUK/I)	proteína novel	lata	397 g	502	8	6,7	5,9	0,32	293	206	158	491	NA	253	N
d/d-Egg (H/SD)	proteína novel	seco	90 g	383	3,8	3,9	14,8	0,3	116	77	82	178	13	250	N
z/d - Low Allergen (H/SD)	proteína novel	seco	99 g	363	5,1	3,3	13,9	0,9	155	133	98	326	24	170	N
z/d Ultra Allergen Free (H/SD)	proteína novel	seco	71 g	254	4,7	3,4	14,7	0,7	164	126	73	164	13	210	N
d/d Duck (H/SD)	proteína novel	seco	99 g	360	4,3	3,4	15,8	0,5	170	129	74	183	20	260	N
d/d - Salmon (H/SD)	proteína novel	seco	99 g	394	3,9	3,2	14,4	0,4	163	118	65	145	17	210	N
d/d Potato & Duck Formula (H/SD)	proteína novel	seco	99 g	366	4,5	4,2	14	0,4	196	143	89	194	18	NA	N
d/d Potato & Salmon Formula (H/SD)	proteína novel	seco	99 g	366	4,5	4,1	14,1	0,4	199	143	92	202	19	NA	N
Potato & Venison Formula (H/SD)	proteína novel	seco	99 g	366	4,5	44,1	14,2	0,4	197	140	89	194	17	NA	N
d/d Rice & Egg Formula (H/SD)	proteína novel	seco	99 g	383	4,4	3,9	14,1	0,3	142	118	57	165	16	NA	N
z/d (H/SD)	proteína novel	lata	418 g	407	4,9	3,5	14,3	1,1	185	144	51	164	14	90	N
d/d - Lamb (H/SD)	proteína novel	lata	384 g	492	3,5	5,9	10,7	0,8	128	68	75	158	14	NA	N
d/d - Whitefish (H/SD)	proteína novel	lata	418 g	493	3,6	4,2	13,3	0,9	194	110	85	161	15	230	N
d/d Duck Formula (H/SD)	proteína novel	lata	384 g	356	4,5	4,3	15	0,5	208	177	94	229	17	NA	N
d/d Salmon Formula (H/SD)	proteína novel	lata	384 g	362	4,7	3,7	14,7	0,5	194	174	82	1994	15	NA	N
d/d Venison Formula (H/SD)	proteína novel	lata	384 g	404	4,2	3,7	12,8	0,5	147	119	82	192	14	NA	N
z/d Ultra Allergen-Free (H/SD)	proteína novel	lata	384 g	360	4,9	3,5	14,3	1,1	185	144	51	164	14	NA	N
HA Formula Soy (PUR)	proteína novel	seco	83 g	311	5,2	2,6	14,4	0,4	340	210	60	170	30	170	N
LA Formula - Salmon (PUR)	proteína novel	seco	226 g	394	7,1	4,2	11,4	0,54	450	270	60	180	40	160	٨
Pro Plan Sensitive Skin & Stomach - Salmon (PUR)	proteína novel, adulto, otras die- tas terapeúticas	seco	110 g	419	7,2	4,7	9,6	8,0	348	267	131	241	NA	NA	N
HA (PUR)	proteína novel	seco	226 g	311	5,2	2,6	14,4	0,4	340	210	60	170	30	170	N
Pro Plan Sensitive Skin & Stomach - Salmon (PUR)	proteína novel, adulto, otras die- tas terapeúticas	lata	369 g	445	7,3	6,7	4,8	0,6	307	240	66	398	NA	NA	N
Duck & Potato (RC/IVD)	proteína novel, adulto	seco	87 g	324	5,5	2,6	14,7	0,5	166	167	82	304	18	140	N
Rabbit & Potato (RC/IVD)	proteína novel, adulto	seco	87 g	319	5,6	2,9	13,8	0,6	301	289	67	291	25	113	N
Venison & Potato (RC/IVD)	proteína novel, adulto	seco	87 g	318	5,6	2,7	14,3	0,5	405	252	61	295	24	104	N
Whitefish & Potato (RC/IVD)	proteína novel, adulto	seco	87 g	323	5,2	3	14,2	0,47	272	275	73	321	26	134	N
Sensitivity RC (RC/IVD)	proteína novel	seco	62 g	220	6,6	2,5	12,8	1,3	475	335	126	186	20	279	Λ

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
			o iaia)	o lata)	g	9	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Skin Support SS 21 (RC/IVD)	proteína novel, otras dietas terapéuticas	seco	76 g	298	6	3,9	10,9	1,2	314	288	105	157	26	131	NA
Hypoallergenic HP 19 - Hydrolyzed Soy (RC/IVD)	proteína novel	seco	78 g	328	5,2	4,7	10,1	0,5	246	197	98	148	15	135	NA
Duck & Potato Light (RC/IVD)	proteína novel, adulto, energía reducida, grasa reducida	seco	72 g	222	7,6	2,6	14,6	2,7	359	261	147	277	26	209	NA
Potato & Venison - Large Breed (RC/IVD)	proteína novel, adulto, razas grandes	seco	82 g	289	5,7	3	13,7	1/2	524	311	113	255	25	127	NA
Vegetarian Formula (RC/IVD)	proteína novel, adulto, otras dietas terapéuticas	seco	79 g	287	4,8	2,3	16,1	0,6	241	141	40	238	31	52	6,78
Rabbit & Potato (RC/IVD)	proteína novel, adulto	lata	396 g	468	5,7	3,9	10,5	0,5	346	336	238	245	18	83	NA
Whitefish & Potato (RC/IVD)	proteína novel, adulto	lata	396 g	520	5,4	5,2	7,9	0,45	158	175	112	242	17	131	NA
Venison & Potato (RC/IVD)	proteína novel, adulto	lata	396 g	505	5,3	5,15	8,1	0,38	408	220	147	221	17	59	NA
Duck & Potato (RC/IVD)	proteína novel, adulto	lata	396 g	484	5,4	4,6	9,2	0,4	196	185	107	129	17	84	NA
Sensitivity LR (RC/IVD)	proteína novel	lata	375 g	371	9,1	5,7	8,9	0,75	404	333	182	44	40	303	NA

Dietas con alta densidad de nutrientes para caninos En orden decreciente de densidad energética

				En orden	decreciente d	e densidad	i energet	ica							
Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
			o iaia)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Renal LP (RC/IVD)	alta densidad de nutrientes, redu- cida en fósforo y proteínas, reduci- da en sodio, restric- ción de minerales	lata	385 g	784	3	5,6	9,4	0,8	147	44	15	157	15	294	NA
Renal MP (RC/IVD)	alta densidad de nutrientes, redu- cida en fósforo y proteínas	seco	380 g	670	4,6	6,8	5	0,03	159	74	34	204	17	NA	NA
MaxCal (EUK/I)	alta densidad de nutrientes, pre- ñez y lactación	seco	136 g	634	7,8	5,6	4,4	0,45	258	204	84	295	NA	237	NA
Puppy (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nu- trientes, preñez y lactación	lata	397 g	600	8,9	6	2,3	1	328	287	130	260	21	260	NA
Puppy Formula (UEK/I)	crecimiento, alta densidad de nu- trientes, preñez y lactación	lata	396 g	600	8,9	6	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pro Plan Small Breed Puppy (PUR)	crecimiento, alta densidad de nu- trientes, preñez y lactación	seco	112 g 488	7,4	4,9	6,9	0,4	279	256	89	131	NA	NA	NA	NA
Puppy Weaning Diet (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nu- trientes, preñez y lactación	seco	108 g	485	7,1	4,7	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	-														

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
			o iata)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Puppy Small Breed (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	108 g	485	7,1	4,7	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	N/
Puppy Medium Breed (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	108 g	485	6,8	4,2	NA	0,9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	N.A
Pro Plan Puppy Chicken & Rice (PUR)	alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	111 g	473	6,8	4,5	7,9	0,4	267	224	93	125	NA	NA	N
Pro Plan Puppy Lamb & Rice (PUR)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	105 g	470	6,8	4,6	8,2	0,4	314	238	81	140	NA	NA	N
ONE Puppy Growth & Development (PUR)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	96 g	465	7	4,6	8,5	0,3	357	247	82	161	NA	NA	N
Pro Plan Puppy-Chicken & Rice (PUR)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	lata	369 g	459	9,2	7,6	1,3	0,2	338	265	129	370	NA	NA	N
Puppy Chow - Complete Nutrition (PUR)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	116 g	431	7	3,6	10	0,4	300	230	80	140	NA	NA	N
Puppy Growth Formula (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	lata	283 g	415	8,9	6,1	NA	- 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	N
Puppy Chow Large Breed (PUR)	crecimiento, razas grandes, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	108 g	411	7,1	2,6	11	1,3	290	240	100	NA	30	170	N
ONE Large Breed Puppy (PUR)	crecimiento, razas grandes, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	105 g	404	8	4	9,3	0,7	347	311	145	261	NA	NA	N
Science Diet Puppy-Lamb (H/SD)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	99 g	397	7,2	4,9	9,9	0,5	416	262	98	196	23	NA	N
Puppy Lamb & Rice (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	97 g	396	6,3	4	NA	1,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	N
Puppy Lamb & Rice (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	97 g	396	6,4	4	NA	1,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	N
Puppy Lamb & Rice (EUK/1)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	94 g	387	6,6	4,6	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	N
Pro Plan LG Breed Puppy (PUR)	crecimiento, razas grandes, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	105 g	377	8,5	4,1	10	0,8	342	303	123	214	NA	NA	٨
Nature's Best - Puppy (PUR)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	99 g	376	7,6	4,8	9,1	0,6	375	262	120	194	30	240	N
Cycle Puppy (HNZ)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	99 g	375	8,1	4,7	9	0,5	421	283	93	270	29	261	N

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
			o lata)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Puppy (H/SD)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	99 g	375	7,1	4,8	9,9	0,6	342	289	118	184	33	205	NA
Science Diet Puppy (H/SD)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	99 g	375	7,3	5	9,4	0,7	342	289	118	184	33	NA	NA
Puppy Large (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	90 g	368	6,4	3,4	10,4	1,2	227	180	92	188	26	201	NA
Puppy (EUK/I)	crecimiento, razas grandes, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	90 g	368	7,5	4,1	10,4	1,5	227	180	92	188	26	201	NA
Science Diet Puppy-Large Breed (H/SD)	crecimiento, razas grandes, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	99 g	356	7,7	3,9	11,7	0,8	269	208	127	205	25	NA	NA
Max Cal (EUK/I)	alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	lata	170 g	340	7,5	7,1	1,3	0,28	190	150	55	180	13	135	NA
Science Diet Puppy-Chicken (H/SD)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	lata	170 g	205	6,8	5,7	9,5	0,3	322	234	97	193	32	180	NA

Dietas reducidas en grasa para caninos En orden decreciente de cantidad de grasa (g/100 kcal)

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
			o lata)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Low-Residue (EUK/I)	reducida en grasa	lata	397 g	447	7,8	4,7	7	0,5	193	179	158	212	NA	215	NA
Low Residue (EUK/I)	reducida en grasa	lata	397 g	447	7,8	4,7	7	0,47	193	179	158	212	NA	215	NA
Euk, Reduced Fat (EUK/I)	reducida en grasa	lata	283 g	338	5,9	4,6	6,5	0	230	190	130	260	30	240	NA
Low-Residue Puppy (EUK/I)	reducida en grasa	seco	85 g	435	6,7	4,5	7,2	0,4	241	188	84	157	NA	170	NA
Low Residue Puppy (EUK/I)	reducida en grasa	seco	122 g	435	6,7	4,5	7,2	0,39	241	188	84	157	NA	170	NA
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	397 g	445	8,2	4,3	7,6	0,54	205	196	98	161	NA	179	NA
Hifactor Formula (RC/IVD)	fibra modificada, reducida en energía, reducida en grasa	seco	78 g	233	8,1	3,8	11	4,4	406	356	66	478	66	209	NA
i/d (H/SD)	reducida en grasa	seco	- 99 g	379	6,2	3,4	12,5	0,3	249	182	109	234	22	260	NA
i/d (H/SD)	reducida en grasa	lata	384 g	548	5,6	3,4	12	0,2	214	175	99	214	22	280	NA
EN (PUR)	reducida en grasa	lata	354 g	424	7,6	3,4	12,1	0,2	220	130	90	150	20	190	NA
EN (PUR)	reducida en grasa	seco	226 g	397	6,5	3	12,9	0,4	290	230	150	160	20	210	NA
ONE Healthy Weight (PUR)	adulto, reducida en energía, reducida en grasa	seco	0 g	337	8,11	293	13,41	1	362	254	102	180	NA	NA	NA

1172 DIETAS TERAPÉUTICAS EN LOS PEQUEÑOS ANIMALES

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	0 kcal					pH
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
			o idid)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
ONE Healthy Weight Formula (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	95 g	337	8,1	2,9	13,4	1	362	254	192	180	NA	NA	NA
Euk, Reduced Fat (EUK/I)	reducida en grasa	seco	71 g	275	4,9	2,8	14,6	1	230	180	120	190	10	130	N.A
Euk, Reduced Fat Lg. Breed (EUK/I)	reducida en grasa	seco	71 g	275	4,9	2,8	14,6	1	230	180	120	190	10	130	NA
Pro Plan Weight Mgmt (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	102 g	337	8,3	2,8	13,35	0,75	286	290	75	172	NA	NA	N
Science Diet Light Adult (H/SD)	adulto, reducida en energía, reducida en grasa	seco	99 g	295	7,4	2,7	14,4	4,3	204	167	73	244	36	150	N
Calorie Control CC (RC/IVD)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	66 g	231	7,9	2,7	11,7	1,1	502	359	100	287	26	345	N
Sensitive Formula (RC/IVD)	adulto, reducida en grasa	lata	396 g	446	5,4	2,7	13,5	3,3	213	177	133	186	18	213	A
Dog Chow Senior 7 + Healthy Morsels (PUR)	geronte, reducida en grasa	seco	105 g	328	8	2,6	13,2	2,3	260	190	70	NA	40	180	N
Duck & Potato Light (RC/IVD)	adulto, proteína novel, reducida en energía, reducida en grasa	seco	72 g	222	7,6	2,6	14,6	2,7	359	261	147	277	26	209	N
Sensitive Formula (RC/IVD)	adulto, reducida en grasa	seco	83 g	297	6,44	2,6	13,8	0,59	311	277	145	251	24	251	N
Hifactor Formula (RC/IVD)	fibra modificada, reducida en energía, reducida en grasa	lata	396 g	318	6,4	2,6	15,7	4,3	240	224	138	211	12	199	N
Low Residue Adult (EUK/I)	reducida en grasa	seco	82 g	328	5,9	2,5	12,9	0,5	226	181	106	206	NA	261	N
Low Residue Adult (EUK/I)	reducida en grasa	seco	82 g	328	5,9	2,5	12,9	0,48	226	181	106	206	NA	261	N
Science Diet Light Adult (H/SD)	adulto, reducida en energía, reducida en grasa	lata	370 g	144	5,7	2,5	16,8	2,9	184	149	92	195	32	NA	N
Beneful - Health Weight (PUR)	adulto, reducida en energía, reducida en grasa	seco	96 g	306	7,9	2,3	12,2	2,8	410	360	130	NA	40	270	1
Optimum Weight Control (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	77 g	253	8,1	2,2	14,9	0,81	314	246	178	304	NA	369	ľ
OM Formula (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	226 g	276	10,4	2,2	14	3,5	480	470	70	270	60	100	١
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía reducida en grasa	seco	65 g	238	6,3	1,8	15	0,51	263	211	55	211	NA	164	1
Low Fat LF (RC/IVD)	reducida en grasa	seco	66 g	222	6,6	1,8	15,2	1,4	343	313	134	224	24	358	1
Fit & Trim Healthy Weight (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	110 g	320	8,7	1,7	15	4,2	370	290	70	NA	60	100	1
Low Fat LF (RC/IVD)	reducida en grasa	lata	385 g	442	7,9	1,7	13,3	0,7	383	340	96	183	17	261	1

Dietas reducidas en sodio para caninos En orden decreciente de cantidad de sodio (g/100 kcal)

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
			o iata)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Modified Formula (RC/IVD)	adulto, reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata	396	619	3,2	5,1	10,1	0,2	160	77	83	153	13	122	NA
Early Cardiac Support (EUK/IVD)	reducida en sodio	seco	73 g	300	5,9	3,9	10,3	0,9	196	171	61	183	17	152	NA
g/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata	384 g	377	4,8	2,9	17,3	0,4	167	108	59	206	18	NA	NA
g/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	99 g	358	47	2,8	16,6	0,3	154	105	52	154	17	NA	NA
Hepatic LS 14 (RC/IVD)	adulto, reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	83 g	333	4	4	12,8	0,7	174	1255	47	199	17	1165	N.A
Adv Protection Senior 7+ (H/SD)	geronte, reducida en sodio	seco	99 g	363	4,8	3,9	114	1,2	155	130	43	207	29	130	NA
Early Cardiac EC 22 (RC/IVD)	reducida en sodio	seco	73 g	291	6	4	10,6	0,91	202	177	43	189	18	156	N.A
Modified Formula (RC/IVD)	adulto, reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	92 g	367	3,2	3,8	14,3	0,58	185	85	33	201	25	76	N.A
h/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata	384 g	480	3,8	6,3	10,7	0,1	162	123	23	177	29	69	N/
Renal MP (RC/IVD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	81 g	327	4,1	3,7	13,3	0,49	123	89	22	148	15	118	N/
CV (PUR)	reducida en sodio	lata	354 g	638	3,25	5,81	9,08	0,25	130	70	20	220	10	230	N.
Renal LP (RC/IVD)	adulto, reducida en fósforo y pro- teínas, reducida en sodio, restrin- gida en minerales	seco	71 g	275	3,5	3,3	14,9	1,1	116	70	18	155	13	129	NA
h/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	99 g	407	4,2	4,4	12,2	0,5	155	121	17	179	27	44	N
Renal LP (RC/IVD)	alta densidad de nutrientes, reduci- da en fósforo y proteínas, reduci- da en sodio, restrin- gida en minerales	lata	385 g	784	3	5,6	9,4	8,0	147	44	15	157	15	294	NA

Dietas reducidas en proteína y fósforo para caninos En orden decreciente de cantidad de proteína (g/100 kcal)

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					pН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
			o iata)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Early State (EUK/I)	reducida en fósfo- ro y proteínas	seco	71 g	285	4,8	3,3	13,5	0,6	170	99	119	157	NA	174	NA
g/d (H/SD)	reducida en fósfo- ro y proteínas, reducida en sodio	lata	384 g	377	4,8	2,9	17,3	0,4	167	108	59	206	18	NA	NA
Early State (Renal) (EUK/I)	reducida en fósfo- ro y proteínas	seco	72 g	285	4,7	3,3	13,6	0,563	170	99	119	157	NA	274	NA

1174 DIETAS TERAPÉUTICAS EN LOS PEQUEÑOS ANIMALES

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					pН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
				o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
g/d (H/SD)	reducida en fós- foro y proteínas, reducida en sodio	seco	99 g	358	4,7	2,9	16,6	0,3	154	105	52	154	17	NA	NA
Renal MP (RC/IVD)	alta densidad de nutrientes, redu- cida en fósforo y proteínas	lata	380 g	670	4,6	6,8	5	0,03	159	74	34	204	17	NA	NA
I/d (liver) (H/SD)	reducida en fós- foro y proteínas	lata	384 g	472	4,3	5,8	12,2	0,5	196	149	55	219	23	200	NA
h/d (H/SD)	reducida en fós- foro y proteínas, reducida en sodio	seco	99 g	407	4,2	4,4	12,2	0,5	155	121	17	179	27	44	NA
Renal MP (RC/IVD)	reducida en fós- foro y proteínas, reducida en sodio	seco	81 g	327	4,1	3,7	13,3	0,49	123	89	22	148	15	118	NA
Hepatic LS 14 (RC/IVD)	adulto, reducida en fósforo y proteínas, redu- cida en sodio	seco	83 g	333	4	4	12,8	0,7	174	125	47	199	17	165	NA
h/d (H/SD)	reducida en fós- foro y proteínas, reducida en sodio	lata	384 g	480	3,8	6,3	0,17	0,1	162	123	23	177	29	69	NA
I/d (liver) (H/SD)	reducida en fos- foro y proteínas	seco	99 g	437	3,7	5	10,6	0,5	153	126	45	187	18	160	NA
NF Formula (PUR)	reducida en fós- foro y proteínas	seco	226 g	459	3,6	3,6	14,3	0,21	170	70	50	190	20	130	NA
NF Formula (PUR)	reducida en fós- foro y proteínas	lata	354 g	500	3,6	5,9	10,8	0,4	110	60	50	160	10	90	NA
Renal LP (RC/IVD)	adulto, reducida en fósforo y pro- teínas, reducida en sodio, restrin- gida en minerales	seco	71 g	275	3,5	3,3	14,9	1,1	116	70	18	155	13	129	NA
Advanced State (EUK/I)	reducida en fós- foro y proteínas	seco	71 g	293	3,4	3,1	13,8	0,4	132	56	105	126	NA	256	NA
Advanced Stage (Renal) (EUK/I)	reducida en fós- foro y proteínas	seco	69 g	293	3,4	3,1	13,8	0,41	132	56	105	126	NA	256	NA
k/d (RC/IVD)	reducida en fós- foro y proteínas, restringida en minerales	seco	99 g	396	3,3	4,4	14,1	0,3	184	57	55	149	23	170	6,8 7,2
Modified Formula (RC/IVD)	adulto, reducida en fósforo y pro- teínas, reducida en sodio	seco	92 g	367	3,2	3,8	14,3	0,58	185	85	33	201	25	76	NA
Modified Formula (RC/IVD)	adulto, reducida en fósforo y pro- teínas, reducida en sodio	lata	396 g	619	3,2	5,1	10,1	0,2	160	77	83	153	13	122	NA
k/d (H/SD)	reducida en fós- foro y proteínas	lata	384 g	496	3,1	5,6	12,6	0,1	186	45	45	172	31	NA	6,8
Renal LP (RC/IVD)	alta densidad en nutrientes, redu- cida en fósforo y proteínas, reducida en sodio, restrin- gida en minerales	lata	385 g	784	3	5,6	9,4	0,8	147	44	15	157	15	294	-

Dietas reducidas en energía para caninos En orden decreciente de kcal/g

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantidad cada 100 kcal							рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	a Ca P		Na	K	Mg	CI	131
			o mmy	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Optimum Weight Control (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	77 g	253	8,1	2,2	14,9	0,81	314	246	178	304	NA	369	NA
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	65 g	238	6,3	1,8	15	0,51	263	211	55	211	NA	164	NA
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía	seco	65 g	238	6,2	1,8	15	0,5	263	211	55	211	NA	164	NA
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía	lata	397 g	445	8,2	4,2	7,6	0,5	205	196	98	161	NA	179	NA
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	397 g	445	8,2	4,3	7,6	0,54	205	196	98	161	NA	179	NA
r/d (H/SD)	reducida en energía	seco	82 g	220	8,6	2,9	13	7,4	263	230	104	282	41	NA	NA
w/d (H/SD)	fibra modificada, reducida en energía	seco	82 g	243	5,8	2,7	15,3	5,4	194	164	70	198	33	NA	NA
Science Diet Light Adult (H/SD)	adulto, reducida en energía, reducida en grasa	seco	99 g	295	7,4	2,7	14,4	4,3	204	167	73	244	36	150	NA
Science Diet Light Adult Large Breed (H/SD)	adulto, reducida en energía, reducida en grasa	seco	99 g	298	7,5	2,7	13,9	4,2	238	192	73	248	37	150	NA
Science Diet Light Adult Large Breed (H/SD)	razas grandes, reducida en energía, reducida en grasa	seco	99 g	298	7,5	2,7	13,9	4,2	238	192	73	248	37	150	N/
r/d with Chicken (H/SD)	reducida en energía	seco	82 g	218	8,5	2,9	12,6	8,1	257	213	104	287	40	NA	NA
Canine Treats (H/SD)	reducida en energía	seco	0 g	13	5,5	2,5	19	5,8	207	154	38	248	41	NA	NA
r/d (H/SD)	reducida en energía	lata	363 g	257	8,5	2,9	13,1	7,1	218	177	82	246	40	160	N/
w/d (H/SD)	fibra modificada, reducida en energía	lata	384 g	329	5,1	3,6	14,8	3,5	180	146	67	180	25	21	N/
Science Diet Light Adult (H/SD)	adulto, reducida en energía, reducida en grasa	lata	370 g	144	5,7	2,5	16,8	2,9	184	149	92	195	32	NA	N/
ONE Healthy Weight Formula (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	95 g	337	8,1	2,9	13,4	1	362	254	102	180	NA	NA	N/
OM Formula (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	226 g	276	10,4	2,2	14	3,5	480	470	70	270	60	100	NA
Pro Plan Weight Mgmt (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	102 g	337	8,3	2,8	13,35	0,75	386	290	75	172	NA	NA	NA
Fit & Trim Healthy Weight (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	110 g	320	8,7	1,7	15	4,2	370	290	70	NA	60	100	N.A
Beneful - Healthy Weight (PUR)	adulto, reducida en energía, reducida en grasa	seco	96 g	306	7,9	2,3	12,2	2,8	410	360	130	NA	40	270	N.A
ONE Healthy Weight (PUR)	adulto, reducida en energía, reducida en grasa	seco	0 g	337	8,11	2,93	13,41	1	362	254	102	180	NA	NA	N/
OM Formula (PUR)	reducida en energía	lata	354 g	189	17,9	3,4	8,8	7,8	470	430	110	430	80	210	NA

DIETAS TERAPÉUTICAS EN LOS PEQUEÑOS ANIMALES 1176

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					pH
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	К	Mg	CI	
			o idia)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Pro Plan Weight Management (PUR)	reducida en energía	lata	369 g	279	12,5	4,1	6,7	0,3	343	225	159	462	NA	NA	NA
Calorie Control CC (RC/IVD)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	66 g	231	7,9	2,7	11,7	1,1	502	359	100	287	26	345	NA
Hifactor Formula (RC/IVD)	fibra modificada, reducida en energía, reducida en grasa	seco	78 g	233	8,1	3,8	11	4,4	406	356	66	478	66	209	NA
Duck & Potato Light (RC/IVD)	adulto, proteína novel, reducida en energía, reducida en grasa	seco	72 g	222	7,6	2,6	14,6	2,7	359	261	147	277	26	209	NA
Calorie Control CC (RC/IVD)	reducida en energía	lata	360 g	263	10,7	5,9	1,1	0,6	355	328	205	328	55	410	NA
Hifactor Formula (RC/IVD)	fibra modificada, reducida en energía, reducida en grasa	lata	396 g	318	6,4	2,6	15,7	4,3	249	224	137	211	12	199	NA

Dietas restringidas en minerales para caninos En orden según fabricante

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada	100 kcal					pH			
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI		E	0	U
			o iaiaj	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg				
c/d (H/SD)	restringida en minerales	seco	99 g	413	4,9	4,9	10,5	0,7	181	119	62	133	23	NA	6,2 - 6,4	S	N	N
k/d /H/SD)	reducida en fós- foro y proteínas, restringida en minerales	seco	99 g	396	3,3	4,4	14,1	0,3	184	57	55	149	23	170	6,8 – 7,2	N	S	N
u/d (H/SD)	restringida en minerales	seco	99 g	398	2,3	4,7	14,8	0,5	75	45	50	125	11	80	7,1	N	N	S
c/d (H/SD)	restringida en minerales	lata	384 g	492	5,2	5,3	10,2	0,3	150	113	60	135	17	140	6,2 - 6,4	S	N	N
s/d (H/SD)	restringida en minerales	lata	384 g	507	1,7	5,5	12,6	0,4	66	22	277	95	5	500	5,9 - 6,1	S	N	٨
u/d (H/SD)	restringida en minerales	lata	384 g	489	2,9	5,8	12,2	0,2	76	38	61	98	11	NA	7,1 - 7,7	N	S	S
Control Formu- la (RC/IVD)	restringida en minerales	seco	83 g	328	5,5	3,8	12	0,7	234	194	103	189	30	98	6 – 6,3	S	N	N
Renal LP (RC/IVD)	adulto, reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio, restringid en minerales		71 g	275	3,5	3,3	14,9	1,1	116	70	18	155	13	129	NA	N	N	V
Urinary SO (RC/IVD)	restringida en minerales	seco	75 g	288	3,9	3,9	12,98	0,65	233	142	311	220	16	648	NA	N	N	٨
Renal LP (RC/IVD)	alta densidad en nutrientes, reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio, restringida en minerales	1	386 g	784	3	5,6	9,4	0,8	147	44	15	157	15	294	NA	N	N	N
Urinary SO (RC/IVD)	restringida en minerales	lata	385 g	649	3,7	5,9	7,9	0,49	196	172	291	160	12	397	NA	S	Υ	1
Control For- mula (RC/IVD)	adulto, restringida en minerales	lata	386 g	470	4,9	4,2	10,5	0,9	185	143	84	152	17	118	6 – 6,3	S	N	1

Dietas para gerontes caninos En orden según fabricante

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantidad cada 100 kcal							
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
				o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Senior Maintenance (EUK/I)	geronte	seco	85 g	341	6,8	3	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Senior Large Breed (EUK/I)	geronte	seco	86 g	336	6,6	2,6	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Active Maturity (EUK/I)	geronte	seco	85 g	331	6,2	3,2	NA	1,3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Senior Plus (EUK/I)	geronte, otras dietas terapéuticas	seco	85 g	358	6,5	2,6	10,6	0,65	232	201	95	180	NA	197	NA
Senior Maintenance (EUK/I)	geronte	lata	284 g	320	8	3,1	NA	0,9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Active Maturity Chicken & Rice (EUK/I)	geronte	lata	397 g	459	7,8	3	NA	0,9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Active Maturity Beef & Rice (EUK/I)	geronte	lata	397 g	473	7,6	3	NA	0,8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cycle Senior (HNZ)	geronte	seco	104 g	350	5,1	2,8	16,6	0,7	299	249	21	382	36	231	NA
Science Diet Advanced Senior 7+ (H/SD)	geronte	seco	99 g	363	4,8	3,9	14	1,2	155	130	43	207	29	NA	N.
Adv. Protection Senior 7+ (H/SD)	geronte, reducida en sodio	seco	99 g	363	4,8	3,9	14	1,2	155	130	43	207	29	130	N/
Science Diet Mature Adult 5+ Large Breed (H/SD)	geronte, razas grandes	seco	99 g	357	4,9	3,9	14,4	1	168	149	44	207	27	NA	N.A
Mature Adult 7+ Original/Small Bites (H/SD)	geronte	seco	99 g	363	4,8	3,9	14	1,1	168	144	46	206	27	NA	N/
Science Diet Senior 7+ Savory Chicken (H/SD)	geronte	lata	370 g	347	4,8	3,4	16,2	0,4	160	149	43	181	29	NA	N
Science Diet 7+ Gourmet Beef (H/SD)	geronte	lata	370 g	347	4,8	3,4	16,2	0,4	160	149	43	181	29	NA	N.
Science Diet 7+ Gourmet Turkey (H/SD)	geronte	lata	370 g	369	4,7	3,1	14,8	0,5	171	151	40	201	26	NA	N
Dog Chow Senior 7+ Healthy Morsels (PUR)	geronte, reducido en grasa	seco	105 g	328	8	2,6	13,2	2,3	260	190	70	NA	40	180	N.
Pro Plan Senior Chicken (PUR)	geronte	seco	103 g	408	7,3	3,7	10,8	0,5	364	272	104	188	NA	NA	N
ONE Senior Protection (PUR)	geronte	seco	101 g	375	8	3,5	10,1	0,8	337	277	75	20	NA	NA	N
Mature Formula (RC/IVD)	geronte	seco	78 g	267	4,6	1,8	17,3	1,4	196	239	49	212	58	67	N
Mature Formula (RC/IVD)	geronte	lata	396 g	443	4,9	3,3	12,6	2	188	144	81	161	18	116	N/

Dietas dentales para caninos En orden según fabricante

Dieta (Fab)	Categoría	Forma	Peso	Energía (kcal por taza o lata)				Cantida	d cada 10	00 kcal					рН
			(por taza o lata)		Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
					g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
t/d (H/SD)	dental	seco	71 g	273	4	4	12,8	2,5	132	95	55	150	17	150	NA
Science Diet Oral Care (H/SD)	dental	seco	99 g	273	6,6	4,2	11,9	2,7	187	163	64	184	21	163	NA
DH Canine Formula (PUR)	dental	seco	85 g	315	6,8	3,9	9,8	0,7	300	290	130	160	30	160	NA
Dental DD 20 (RC/IVD)	dental	seco	83 g	325	5,6	4,1	11,2	0,9	204	153	89	153	20	153	NA
Dental DS 23 Small Breed (RC/IVD)	dental	seco	79 g	308	6,4	4,1	10,4	1	185	154	180	154	21	283	NA

Otras dietas terapéuticas para caninos

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					pH
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
			o idia)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Adult Plus (EUK/I)	adulto, otras dietas terapéuticas	seco	97 g	379	6,4	3,6	11,3	0,71	227	202	109	2235	NA	268	NA
Senior Plus (EUK/I)	geronte, otras dietas terapéuticas	seco	85 g	358	6,5	2,6	10,6	0,65	232	201	95	180	NA	197	NA
Adv. Protection Adult (H/SD)	adulto, otras dietas terapéuticas	seco	99 g	374	6,1	3,8	12,4	0,8	166	156	74	200	33	120	NA
b/d (H/SD)	otras dietas terapéuticas	seco	99 g	358	4,8	3,9	14,3	1,2	168	140	47	220	31	150	NA
j/d (H/SD)	otras dietas terapéuticas	seco	99 g	336	5,4	3,9	13,8	2,7	179	141	47	226	39	130	NA
Science Diet Sensitive Skin (H/SD)	adulto, otras dietas terapéuticas	seco	99 g	374	6,7	4,2	11,8	0,3	195	148	84	169	21	361	NA
Science Diet Sensitive Stomach (H/SD)	adulto, otras dietas terapéuticas	seco	99 g	364	6,2	7	13,4	0,4	163	146	92	176	18	240	NA
a/d (H/SD)	otras dietas terapéuticas	lata	162 g	280	9,2	6,3	3,2	0,3	209	209	165	191	23	NA	NA
n/d (H/SD)	otras dietas terapéuticas	lata	375 g	569	7	6,1	3,7	0,5	127	114	51	203	11	110	NA
j/d (H/SD)	otras dietas terapéuticas	lata	384 g	498	4,7	4,6	12,6	0,7	164	134	45	193	27	170	NA
Science Diet Canine Mixit (H/SD)	otras dietas terapéuticas	lata	390 g	429	10,8	5,1	3,9	0,1	236	200	109	155	15	109	NA
Pro Plan Sensitive Skin & Stomach- Salmon (PUR)	adulto, proteína nueva, otras dietas terapéuticas	seco	110 g	419	7,2	4,7	9,6	8,0	348	267	131	241	NA	NA	NA
JM (PUR)	otras dietas terapéuticas	seco	226 g	351	7,9	3,3	10	0,35	340	250	40	170	NA	160	NA
Pro Plan Sensitive Skin & Stomach-salmon	adulto, proteína nueva, otras dietas terapéuticas	lata	369 g	445	7,2	6,7	4,9	0,6	307	240	66	398	NA	NA	NA
Mobility Support JS 21 (RC/IVD)	adulto, otras dietas terapéuticas	seco	`85 g	322	6,6	3,2	12,3	0,6	222	145	69	217	21	209	NA
Skin Support SS 21 (RC/IVD)	proteína novel, otras dietas terapéuticas	seco	76 g	298	6	3,9	10,9	1,2	314	288	105	157	26	131	NA
Mobility Support JS 21 Large Breed (RC/IVD)	grandes razas, otras dietas terapéuticas	seco	85 g	332	6,6	3	11,3	0,38	0,25	141	92	159	18	179	NA
Vegetarian Formula (RC/IVD)	adulto, proteínas nuevas, otras dietas terapéuticas	seco	79 g	287	4,8	2,3	16,1	0,6	241	141	40	238	31	52	6,7

Dietas terapéuticas para felinos

Dietas con fibra modificada para felinos En orden decreciente de cantidad de fibra (g/100 kcal)

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
			/	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
r/d (H/SD)	fibra modificada	lata	156 g	116	11,4	3,1	10,9	5	215	188	108	228	20	242	NA
r/d (H/SD)	fibra modificada	seco	77 g	263	11,1	2,8	10,1	4,1	321	235	106	219	22	NA	NA
r/d with Chicken (H/SD)	fibra modificada	seco	99 g	266	11,2	2,9	10,1	4,1	327	2449	106	219	22	NA	NA
w/d - Chicken (H/SD)	fibra modificada	lata	156 g	127	11,5	4,8	7,6	3,1	271	197	111	259	18	260	6,2
w/d (H/SD)	fibra modificada	lata	156 g	146	11,5	49	8	2,7	214	171	96	246	18	270	6,2
w/d with Chicken (H/SD)	fibra modificada	lata	156 g	127	11,5	4,8	7,6	2,7	214	171	96	246	28	NA	NA
w/d (H/SD)	fibra modificada	seco	77 g	281	11,1	2,8	10,7	2,2	282	220	87	239	17	240	6,2
w/d with Chicken (H/SD)	fibra modificada, reducida en energía, reducida en grasa	seco	99 g	278	11,5	2,9	10,7	2,2	345	248	100	239	20	NA	NA
Hifactor Formula (RC/IVD)	fibra modificada, reducida en energía	lata	170 g	164	8,1	5,2	7,9	1,9	207	297	93	187	21	124	NA
Hifactor Formula (RC/IVD)	fibra modificada, reducida en energía	seco	74 g	254	10	3,4	0,3	1,3	251	224	117	213	25	291	NA
ONE Advanced Nutrition Hairball (PUR)	bola de pelo, fibra modificada	seco	106 g	404	10,4	4,8	6,55	1,2	384	384	137	259	28	NA	NA
Optimum Weight Control (EUK/I)	fibra modificada, reducida en grasa	seco	93 g	357	9,7	3,2	9,1	0,45	310	25	104	203	23	175	NA

Dietas con proteína novel para felinos En orden según fabricante

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 1	00 kcal					рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
				o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Response - Lamb (EUK/I)	proteína novel	lata	170 g	222	7,9	4,9	4,7	0,3	237	206	76	130	12	60	6 - 6,4
Response LB (EUK/I)	proteína novel	lata	170 g	222	7,9	4,9	4,7	0,34	237	206	76	130	12	69	6
z/d - Low Allergen (H/SD)	proteína novel	seco	77 g	396	8	3,8	10,9	0,2	184	176	74	182	17	NA	6,2
d/d Duck & Green Pea Formula (H/SD)	proteína novel	seco	122 g	466	7,8	5,9	7,9	1,2	177	177	99	245	27	NA	NA
d/d Rabbit & Green Pea Formula (H/SD)	proteína novel	seco	122 g	460	7,9	5,5	8,5	1,2	182	182	84	235	29	NA	NA
d/d Venison & Green Pea Formula (H/SD)	proteína novel	seco	122 g	470	7,8	5,5	8,2	1,2	204	181	72	232	28	NA	NA
z/d ULTRA Allergen (H/SD)	proteína novel	lata	156 g	169	8,2	4,4	9,9	0,4	176	157	74	194	16	200	NA
d/d Lamb (H/SD)	proteína novel	lata	156 g	224	8	5,7	5,4	0,3	112	112	70	174	11	200	6,2
d/d Venison Formula (H/SD)	proteína novel	lata	156 g	197	7,7	6,3	4,4	1	166	150	71	190	18	NA	NA
d/d Duck Formula (H/SD)	proteína novel	lata	156 g	189	8,4	6,4	4,9	1	174	165	66	207	18	NA	NA
d/d Rabbit Formula (H/SD)	proteína novel	lata	156 g	174	8,4	6,8	5,7	1,2	215	170	63	215	19	NA	NA

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					pH
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
			o lata)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Green Peas & Lamb (RC/IVD)	proteína novel	seco	64 g	233	8,8	3,4	9,8	0,46	541	383	150	218	33	110	NA
Green Peas & Venison (RC/IVD)	proteína novel	seco	64 g	239	8,5	3,6	9,6	0,4	487	360	124	213	33	88	NA
Green Peas & Rabbit (RC/IVD)	proteína novel	seco	64 g	243	8,7	3,3	10	0,6	182	181	67	229	31	99	NA
Green Peas & Duck (RC/IVD)	proteína novel	seco	64 g	246	8,5	3,2	10,3	0,3	132	160	146	238	22	146	NA
Hypoallergenic HP 23 (RC/IVD)	proteína novel	seco	81 g	343	6,2	4,9	8,8	1,1	219	170	122	195	12	170	NA
Sensitivity RD (RC/IVD)	proteína novel	seco	72 g	281	8,2	3,3	9,3	0,1	437	308	141	218	18	334	NA
Green Peas & Lamb (RC/IVD)	proteína novel	lata	155 g	212	8,3	6,2	2,9	0,36	145	135	85	141	12	93	NA
Green peas & Venison (RC/IVD)	proteína novel	lata	155 g	209	8,7	5,8	3,2	0,2	305	209	112	156	16	80	NA
Green peas & Rabbit (RC/IVD)	proteína novel	lata	155 g	200	8,6	5,3	4,6	0,2	289	267	94	131	16	114	NA
Green peas & Duck (RC/IVD)	proteína novel	lata	155 g	208	7,2	6	4,2	0,16	226	175	86	152	16	110	NA
Sensitivity VR (RC/IVD)	proteína novel	lata	165 g	160	10,4	5,7	6,2	0,08	443	433	247	258	21	196	NA

Dietas con alta densidad de nutrientes para felinos En orden decreciente de densidad energética

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	0 kcal					pH
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
			o iata)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
MaxCal (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	123 g	602	8,2	5,5	3,5	0,3	248	199	101	168	17	195	NA
Kitten Chicken & Rice (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	121 g	568	7,7	4,7	NA	0,5	NA	NA	NA	NA	20	NA	NA
ONE Kitten Growth & Development (PUR)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	117 g	512	9,5	4,4	5,2	0,25	275	249	82	204	NA	NA	NA
Kitten Original Science Diet (H/SD)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	122 g	510	8,3	5,9	6,2	0,4	290	245	90	178	22	NA	NA
Pro Plan Kitten Chicken Rice Formula (PUR)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	118 g	472	10,6	4,6	6,1	0,3	307	267	97	157	25	NA	NA
Kitten (EUK/I)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	102 g	468	7,4	4,8	NA	0,6	NA	NA	NA	NA	21	NA	NA
Nature's Best Kitten - Ocean Fish (H/SD)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	102t	419	9,4	5,6	4,8	0,3	317	249	102	203	21	NA	NA
Kitten Chow (PUR)	crecimiento, alta densidad de nutrientes, preñez y lactación	seco	-	415	10	3,8	6,8	0,4	310	280	80	210	30	NA	NA

Dietas reducidas en grasa para felinos

En orden decreciente de cantidad de grasa (g/100 kcal)

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	ad cada	100 kca	1				pH			
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI		E	0	U
			o lata)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg				
i/d (H/SD)	reducida en grasa	lata	156 g	161	9	6,1	7,3	0,4	280	174	77	232	20	250	6,2	N	N	N
i/d (H/SD)	reducida en grasa	seco	122 g	483	9,3	4,7	7,4	0,3	251	208	83	246	17	230	6,2	N	N	N
Low Residue Adult (EUK/I)	reducida en grasa	lata	170 g	165	10,4	4,2	7,9	0,54	300	238	127	279	21	273	NA	N	N	N
Low Residue (EUK/I)	reducida en grasa	lata	170 g	165	10,4	4,2	7,8	0,5	300	238	127	29	21	273	NA	N	N	N
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	170 g	204	9,5	4,1	4,5	0,2	233	208	92	150	18	167	NA	N	N	N
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	170 g	204	9,5	4,1	4,6	0,21	233	208	92	150	18	167	NA	N	N	N
Science Diet Light Adult (H/SD)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	156 g	138	10	4	9,6	2,8	238	192	90	215	21	NA	NA	N	N	N
EN (PUR)	reducida en grasa	semi- húmedo	42 g	118	9,5	3,9	7,3	0,2	380	450	70	180	30	120	NA	N	N	N
OM Formula (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	156 g	150	11,4	3,7	5,9	2,6	310	250	80	230	30	240	NA	N	N	N
Low Residue Adult (EUK/I)	reducida en grasa	seco	94 g	369	8,5	3,4	10,7	0,39	243	220	75	234	25	207	NA	N	N	N
Low Residue (EUK/I)	reducida en grasa	seco	94 g	369	8,4	3,4	10	0,3	243	220	75	234	25	207	NA	N	N	N

DIETAS TERAPÉUTICAS EN LOS PEQUEÑOS ANIMALES 1182

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	ad cada	100 kca					pН			
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI		E	0	U
			o may	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg				
ONE Healthy Weight (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	101 g	396	12,4	3,3	8	1	382	379	109	309	31	NA	NA	N	N	N
Optimum Weight Control (EUK/I)	fibra modificada, reducida en grasa	seco	93 g	357	9,7	3,2	9,1	0,45	310	256	104	203	23	175	NA	N	N	N
r/d (H/SD)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	156 g	116	11,4	3,1	10,9	5,5	215	188	108	228	20	240	NA	S	N	N
r/d - Liver & Chicken (RC/IVD)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	156	114	12,3	3	10,2	5	327	205	95	246	25	250	NA	S	N	N
Neutral Formula (RC/IVD)	reducida en grasa	seco	98 g	357	7,2	3	12,3	8,0	280	241	96	203	30	192	NA	N	N	N
w/d with Chicken (H/SD)	fibra modificada, reducida en energía, reducida en grasa	seco	99 g	278	11,5	2,9	10,7	2,2	345	248	100	239	20	NA	NA	S	N	N
Pro Plan Weight Management (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	106 g	413	12	2,9	6	8,0	284	258	129	196	28	NA	NA	N	N	N
Young Adult YWS 34 (RC/IVD)	reducida en energía, reducida en grasa, restringida en minerales	seco	76 g	265	9,7	2,9	9,7	1,9	323	295	209	237	29	318	NA	S	S	N
Young Male WS 38 (RC/IVD)	reducida en energía, reducida en grasa, restringida en minerales	seco	83 g	289	10,9	2,9	8,6	1,9	329	298	209	240	29	323	NA	S	S	N
Science Diet Light Adult (H/SC)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	99 g	316	10	2,7	12	2	284	206	112	190	19	NA	NA	N	N	N
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	77 g	277	9,4	2,6	11,6	0,54	281	255	132	258	22	224	NA	N	N	N
Calorie Control CC (RC/IVD)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	65 g	222	11,9	2,6	8,1	1,4	630	37	205	279	23	411	NA	N	N	N
OM Formula (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	105 g	150	16,6	2,5	6,5	1,8	320	350	170	260	40	250	NA	N	N	N
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	76 g	298	8,6	2,4	10,6	0,5	255	232	120	235	20	204	NA	N	N	N

Dietas restringidas en minerales para felinos En orden según fabricante

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	ad cada	100 kca	al				рН			
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI		E	0	U
			· may	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg				
Low pH/S (EUK/I)	restringida en minerales	seco	102 g	441	7,8	3,9	8	0,4	236	203	112	198	18	191	5,9 - 6,3	S	N	N
Mod pH/O (EUK/I)	restringida en minerales	seco	105 g	451	7,6	3,9	8	0,4	238	205	104	305	19	151	6,3 - 6,9	N	S	N
Low pH/S (EUK/I)	restringida en minerales	seco	103 g	441	7,8	3,9	8	0,4	236	203	112	198	18	191	5,9 - 6,3	S	N	N
Moderate pH/O (EUK/I)	restringida en minerales	seco	106 g	451	7,7	3,9	8	0,4	238	205	104	305	19	151	6,3 - 6,9	N	S	N
Low pH/S (EUK/I)	restringida en minerales	lata	170 g	198	9,5	6,2	3,5	0,2	242	290	95	181	21	138	5,9 - 6,3	S	N	N
Mod pH/O EUK/I)	restringida en minerales	lata	170 g	198	9,1	5,9	3,2	0,2	233	173	99	267	21	147	6,3 - 6,9	N	S	N
Low pH/S (EUK/I)	restringida en minerales	lata	170 g	198	9,5	6,2	3,5	0,21	242	190	95	181	21	138	5,9 - 6,3	S	N	N
Moderate pH/O (EUK/I)	restringida en minerales	lata	170 g	198	9,2	5,9	3,2	0,2	233	173	99	267	21	147	6,3 - 6,9	N	S	N

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 1	00 kcal					pH			
Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI		E	0	U
			o iata)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg				
Verification and the	restringida en minerales	seco	76 g	383	8,7	4	9,9	0,1	180	157	85	208	14		6,2	S	N	N
	restringida en minerales	seco	122 g	521	7,4	5,8	6,9	0,1	226	165	86	193	13	260	5,9	S	N	N
	restringida en minerales	seco	76 g	288	8,2	4	10,4	0,2	185	161	87	211	18	240	6,6	N	S	N
	restringida en minerales	seco	99 g	380	8,4	3,9	10,5	0,1	184	158	80	194	15	NA	6,2 – 6,4		S	N
c/d Multicare (H/SD)	restringida en minerales	lata	156 g	154	11,2	5	8,7	0,6	162	183	91	223	19	NQ	6,2	S	N	N
s/d (H/SD)	restringida en minerales	lata	156 g	215	8,5	7,1	3,8	0,3	130	101	87	196	13	200	5,9	S	N	N
x/d - Chicken (H/SD)	restringida en minerales	lata	156 g	187	8,8	4	6	0,5	142	109	75	184	17	140	6,6	N	S	N
c/d Multicare with Chicken (H/SD)	restringida en minerales	lata	156 g	163	10,4	5	6,3	0,4	172	163	77	192	12	NA	6,2	S	N	N
c/d Multicare with Seafood (H/SD)	restringida en minerales	lata	156 g	147	111,5	4,7	7,2	0,7	159	181	85	223	14	NA	6,2	S	N	N
Pro Plan Urinary Tract (PUR)	adulto, restringida en minerales	seco	99 g	425	7,4	3,7	8,3	0,3	225	215	56	159	14	NA	NA	N	N	١
ONE Urinary Tract Health (PUR)	restringida en minerales	seco	94 g	452	7,3	3,45	8,9	0,3	232	211	42	158	14	NA	NA	N	N	-
UR St/0x (PUR)	restringida en minerales	seco	93 g	324	12,2	3,7	8,3	0,7	390	390	320	200	20	560	NA	S	S	1
Pro Plan Urinary Tract Health Chicken (PUR)	adulto, restringida en minerales	lata	85 g	81	13,5	4,6	3,6	0,2	147	137	95	263	11	NA	NA	N	N	1
UR St/Ox (PUR)	restringida en minerales	lata	156 g	165	10,8	6,4	2,2	0,4	210	210	130	250	10	150	NA	S	S	-
UR Formula (PUR)	restringida en minerales	semi- húmedo	42 g	120	9,7	3,7	6,5	0,3	370	400	60	190	30	130	6	S	N	
UR (PUR)	restringida en minerales	en saco	42 g	120	9,7	3,7	6,5	0,3	370	400	60	190	30	130	NA	S	N	
Urinary SO (RC/IVD)	restringida en minerales	seco	73 g	292	8,1	4,4	7,9	0,75	252	201	327	252	18	609	NA	S	S	1
Renal LP (RC/IVD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio, restringida en minerales	a	92 g	395	5,4	4,9	9,5	8,0	192	108	35	222		164		N	S	
Control Formula (RC/IVD)	restringida en minerales	seco	93 g	365	7,9	3,8	9,7	0,6	226	153	165	153	15	280		S	N	
Young Adult YWS 34 (RC/IVD)	reducida en energía, reducida en grasa, restringida en minerales	seco	76 g	265	9,7	2,9	9,7	1,9	323	295	209			318		S		
Young Male WS 38 (RC/IVD	reducida en energía) reducida en grasa, restringida en minerales	, seco	83 g	29	10,9	2,9	8,6	1,9	329	298				323		S		
Urinary SO (RC/IVD)	restringida en minerales	lata	165 g	200	7	7,5	1,1	0,4	173	231	173	3 173	17	248				
Control Formula (RC/IVD)	a restringida en minerales	lata	170 g	229	7,7	6,5	2,6	0,1	207	185	82	141	15	104				
Dissolution Formula (RC/IVD)	restringida en minerales	lata	170 g	157	10,3	5	3,5	0,1	205	205	249	9 162	2 11	195	NA	S	N	

Dietas reducidas en energía para felinos En orden decreciente de densidad energética

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada	100 kcal					рH			
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI		E	0	U
				o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg				
Pro Plan Weight Management (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	106 g	413	12	2,9	6	0,8	284	258	129	196	28	NA	NA	N	N	N
ONE Healthy Weight (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	101 g	396	12,4	3,3	8	1	382	379	109	309	31	NA	NA	N	N	N
Science Diet Light Adult (H/SD)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	99 g	316	10	2,7	12	2	284	206	112	190	19	NA	NA	N	N	N
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	76 g	298	8,6	2,4	10,6	0,5	255	232	120	235	20	204	NA	N	N	N
Young Male WE 38 (RC/IVD)	reducida en energía, reducida en grasa, restringida en minerales	seco	83 g	289	10,9	2,9	8,6	1,9	329	298	209	240	29	323	NA	S	S	N
w/d with Chicken (H/SD)	fibra modificada, reducida en energía, reducida en grasa	seco	99 g	278	11,5	2,9	10,7	2,2	345	248	100	239	20	NA	NA	S	N	N
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	77 g	277	9,4	2,6	11,6	0,54	281	255	132	258	22	224	NA	N	N	N
Young Adult YWS 34 (RC/IVD)	reducida en energía, reducida en grasa, restringida en minerales	seco	76 g	265	9,7	2,9	9,7	1,9	232	295	209	237	29	318	NA	S	S	٨
Weight Formula (RC/IVD)	adulto, reducida en energía	seco	74 g	260	11,1	2,5	9,4	1,4	408	331	94	268	26	242	NA	N	N	١
Hifactor Formula (RC/IVD)	fibra modificada, reducida en energía	seco	74 g	254	10	3,4	10,3	1,3	251	224	117	213	25	291	NA	N	N	١
Calorie Control CC (RC/IVD)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	65 g	222	11,9	2,6	8,1	1,4	630	37	205	279	23	411	NA	N	N	1
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	170 g	204	9,5	4,1	4,5	0,2	233	208	92	150	18	167	NA	N	N	1
Restricted Calorie (EUK/I)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	170 g	204	9,5	4,1	4,6	0,21	233	208	92	150	18	167	NA	N	N	-
Hifactor Formula (RC/IVD)	fibra modificada, reducida en energía	lata	170 g	164	8,1	5,2	7,9	1,9	207	197	93	187	21	124	NA	N	N	- 1
OM Formula (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	seco	105 g	150	16,6	22,5	6,5	1,8	320	350	170	260	40	260	NA	N	N	
OM Formula (PUR)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	156 g	150	11,4	3,7	5,9	2,6	310	250	80	230	30	240	NA	N	N	
Science Diet Light Adult (H/SD)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	156 g	138	10	4	9,6	2,8	238	192	90	215	21	NA	NA	N	N	
Calorie Control CC (RC/IVD)	reducida en energía	lata	165 g	130	11,3	5,2	2	0,5	369	357	318	344	23	637	NA	N	N	
r/d (H/SD)	reducida en energía, reducida en grasa	lata	156 g	116	11,4	3,1	10,9	5,5	215	188	108	228	20	240	NA	S	N	
r/d - Liver & Chicken (H/SD)	reducida en energía reducida en grasa	lata	156 g	114	12,3	3	10,2	5	327	205	95	246	25	250	NA	S	N	ì
Calorie Control CC (RC/IVD)	reducida en energía	en saco	85 g	66	11	4	5	0,8	374	297	245	271	15	335	NA	N	N	

Dietas reducidas en fósforo y proteínas para felinos En orden decreciente de contenido proteico

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantid	ad cada	100 kcal					рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
			/	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	-
g/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata	156 g	165	8,2	4,6	9,2	0,7	152	123	76	171	21	140	NA
g/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	76 g	297	7,9	4,5	9,8	0,3	117	128	77	181	11	170	6,4
NF Formula (PUR)	reducida en fósforo y proteínas	seco	108 g	398	7,2	3	11,9	0,3	160	100	50	210	20	150	6,7 - 7,5
i/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas	seco	122 g	505	7,1	5,2	8,3	0,4	197	151	60	204	19	150	6,4
k/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio		122 g	477	6,7	5,2	10,3	0,2	178	114	58	175	13	140	6,6
I/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	101001	156 g	183	6,7	4,9	8,1	0,3	198	145	43	196	14	NA	6,4
Multi-Stage Renal (EUK/I)	reducida en fósforo y proteínas	lata	170 g	205	6,6	5,4	7,2	0,5	174	158	116	191	18	158	NA
Multi-Stage (Renal) (EUK/I)	reducida en fósforo y proteínas	lata	170 g	205	6,6	5,4	7,2	0,51	174	158	116	191	18	158	NA
k/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata a	156 g	200	6,6	5,9	8,7	0,5	141	78	70	235	13	120	6,6
k/d - Chicken (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata	156 g	183	6,5	6,1	7,9	0,7	145	85	68	264	11	120	6,6
Multi-Stage Renal (EUK/I)	reducida en fósforo y proteínas	seco	122 g	535	6,4	5,3	7,8	0,5	150	114	102	148	11	164	NA
Muti-Stage (Renal) (EUK/I)	reducida en fósforo y proteínas	seco	121 g	535	6,3	5,3	7,8	0,47	150	114	102	148	11	164	NA
NF Formula (PUR)	reducida en fósforo y proteínas	lata	156 g	234	6	5,7	5,9	0,5	200	100	30	190	20	90	6,7- 75
Renal LP (RC/IVD)	reducida en fósforo y proteínas	en saco	85 g	126	5,9	7,2	3	0,2	203	95	81	189	13	81	NA
Modified Formula (RC/IVD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	101 g	432	5,8	4,9	9,3	0,3	130	105	49	228	14	23	NA
Modified Formula (RC/IVD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata	170 g	256	5,7	7,7	2	0,1	120	106	47	133	13	30	NA
Renal LP (RC/IVD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	92 g	395	5,4	4,9	9,5	0,8	192	108	35	222	9	164	NA

Dietas reducidas en sodio para felinos En orden decreciente de sodio

g/d (H/SD)	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	ad cada	100 kca	al				рН			
(rab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	proteína	grasa	HdC	fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI		E	0	U
				o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg				
g/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	9005	76 g	297	7,9	4,5	9,8	0,3	117	128	77	181	11	170	6,4	N	N	N
g/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio		156 g	165	8,2	4,6	9,2	0,7	152	123	76	171	21	140	NA	N	N	N
k/d /H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata	156 g	200	6,6	5,9	8,7	0,5	141	78	70	235	13	120	6,6	N	N	N

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	ad cada	100 kca	l				pH			
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI		E	0	U
			o idia)	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg				
k/d - Chicken (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata	156 g	183	6,5	6,1	7,9	0,7	145	85	68	264	11	120	6,6	N	N	N
k/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	122 g	477	6,7	5,2	10,3	0,2	178	114	58	175	13	140	6,6	N	N	N
Modified Formula (RC/IVD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	101 g	432	5,8	4,9	9,3	0,3	130	105	49	228	14	23	NA	N	N	N
Modified Formula (RC/IVD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata	170 g	256	5,7	7,7	2	0,1	120	106	47	133	13	80	NA	N	N	N
i/d (H/SD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	lata	156 g	183	6,7	4,9	8,1	0,3	187	145	43	196	14	NA	6,4	N	N	N
CV Formula (PUR)	reducida en sodio	lata	156 g	223	8,8	5,5	4,7	0,2	250	190	40	270	10	220	NA	N	N	N
Renal LP (RC/IVD)	reducida en fósforo y proteínas, reducida en sodio	seco	92 g	395	5,4	4,9	9,5	8,0	192	108	35	222	9	164	NA	N	S	N

Dietas para felinos gerontes En orden según laboratorio

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 10	00 kcal					pН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	Р	Na	K	Mg	CI	
			U lata)	o lata)	g	g	g	9	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Active Maturity (EUK/I)	geronte	seco	91 g	373	7,8	4	NA	0,7	NA	NA	NA	NA	20	NA	NA
Active Maturity Chicken & Rice (EUK/I)	geronte	lata	170 g	204	9,2	6,3	NA	0,8	NA	NA	NA	NA	20	NA	NA
Active Maturity Fish & Rice (EUK/I)	geronte	lata	170 g	196	9,6	6,5	NA	0,9	NA	NA	NA	NA	20	NA	NA
Science Diet Mature Adult 7+ Original (H/SD)	geronte	seco	99 g	475	8,1	4,8	9,2	0,5	217	166	77	212	17	200	NA
Science Diet Advanced Protection Senior 7+ (H/SD)	geronte	seco	102 g	391	8,4	4,4	9,8	0,5	217	173	99	220	19	NA	NA
Indoor Cat Mature Adult 7+ (H/SD)	geronte	seco	99 g	326	8,5	5	8	2	216	179	99	203	17	NA	NA
Science Diet Mature Adult 7+ Gourmet Turkey (H/SD)	geronte	lata	156 g	160	8,4	4,9	8,4	1,2	233	156	68	204	18	NA	NA
Savory Cuts 7+ (Chicken in Gravy) (H/SD)	geronte	lata	156	150	9,6	5,6	5,4	1	177	167	115	188	16	200	NA
Science Diet Mature Adult 7+ Gourmet Beef (H/SD)	e geronte	lata	156 g	162	9,2	5,3	6,2	1,2	231	164	106	241	17	NA	NA
Science Diet Mature Adult 7+ Savory Chicken (H/SD)	e geronte	lata	156 g	168	8,9	5,3	6,2	0,8	232	158	112	186	16	NA	NA
Pro Plan Indoor Ca Senior 11+ (PUR)	re adulto, geronte	seco	117 g	513	10,5	4,1	4,6	0,6	304	260	98	162	18	NA	NA
Senior Cut Chow (PUR)	geronte	seco	110 g	400	9	2,5	10,7	0,5	346	292	88	240	30	NA	NA

Dieta	Categoría	Forma	Peso	Energía		mo.	2100	Cantida	d cada	100 kcal				900	рН
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
				o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Pro Plan Indoor Can Senior 7 to 11 (PUR)	adulto, geronte	seco	112 g	459	10,6	3,5	5,75	1	295	268	107	188	24	NA	NA
ONE Senior Protection (RC/IVD)	geronte	seco	105 g	438	9,3	3,55	7,3	0,4	367	309	107	200	35	NA	NA
Mature WK 28 (RC/IVD)	adulto, geronte	seco	78 g	309	7,1	3,8	10,3	0,8	189	156	91	209	20	187	NA
Mature Formula (RC/IVD)	geronte	lata	396 g	492	6	6,5	4,4	0,5	201	169	73	137	16	81	NA

Otras dietas terapéuticas y para las bolas de pelo en felinos En orden según fabricante

	Categoría	Forma	Peso	Energía				Cantida	d cada 1	00 kcal					pH
(Fab)			(por taza o lata)	(kcal por taza	Proteína	Grasa	HdC	Fibra	Ca	P	Na	K	Mg	CI	
			·/	o lata)	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
Acitve Maturity Hairball (EUK/I)	bola de pelo	seco	95 g	365	8,3	4,3	NA	1,7	NA	NA	NA	NA	30	NA	NA
Hairball Control Ligh (H/SD)	t bola de pelo	seco	88 g	283	10,2	2,6	11,6	2,3	259	203	92	197	20	NA	NA
Hairball Control Mature Adult 7+ (H/SD)	bola de pelo	seco	88 g	326	8,5	5	8,1	2	216	176	99	200	15	230	NA
Hairball Control Adult (H/SD)	bola de pelo	seco	88 g	339	8,2	5,3	7,3	2	185	167	75	198	13	200	NA
m/d (H/SD)	otras dietas terapéuticas	seco	122 g	480	12,3	5,2	3,7	1,3	212	179	86	174	11	150	6,2
Science Diet Sensitive Skin (H/SD)	e otras dietas terapéuticas	seco	102 g	400	8,3	5,2	8,6	0,2	182	174	97	159	14	180	NA
Science Diet Sensitive Stomach (H/SD)	otras dietas terapéuticas	seco	102 g	406	8,2	5,1	8,6	0,2	189	164	73	156	13	NA	NA
Hairball Control- Seafood (H/SD)	bola de pelo	lata	156 g	165	9,2	5,6	7,5	2,3	255	170	104	208	19	NA	NA
m/d (H/SD)	otras dietas terapéuticas	lata	156 g	156	13,1	4,8	3,9	1,5	210	170	90	190	16	180	6,2
Science Diet Feline Mixit (H/SD)	otras dietas terapéuticas	lata	390 g	429	10,8	5,1	3,9	0,1	236	200	109	155	15	190	NA
Hairball Control Chicken (H/SD)	bola de pelo	lata	170 g	168	8,2	5,3	5,6	2,2	204	1149	112	204	16	NA	NA
DM (PUR)	otras dietas terapéuticas	seco	144 g	592	12,9	4	3,3	0,3	350	340	130	280	30	190	NA
Pro Plan Hairball Management (PUR)	adulto, bola de pelos	seco	107 g	546	9,6	4,1	4,8	0,9	290	28	110	194	NA	NA	NA
ONE Advanced Nutrition Hairball (PUR)	bola de pelo, fibra modificada	seco	106 g	404	10,4	4,8	6,55	1,2	384	384	137	259	28	NA	NA
EN Formula (PUR)	otras dietas terapéuticas	seco	0 g	572	12,9	4,2	3,85	0,3	350	330	150	230	30	130	NA
DM (PUR)	otras dietas terapéuticas	lata	156 g	194	11,9	5	1,69	0,8	240	230	808	170	20	160	NA
Pro Plan Hairball Chicken & Liver (PUR)	bola de pelo	lata	85 g	84	12,8	4,2	6,1	0,6	232	192	263	162	10	NA	NA
Diabetic DS 44 (RC/IVD)	otras dietas terapéuticas	seco	64 g	239	12,3	3,2	6,4	1,3	241	227	107	254	24	201	NA

Sobredosificación y exposición a toxinas Pautas de descontaminación

CAMILE DECLEMENTI, VMD, DABT CENTRO DE CONTROL DE INTOXICACIÓN ANIMAL (ASPCA)

Todos los pacientes deberían ser estabilizados antes de intentar una descontaminación. Una vez alcanzada tal estabilización, se puede considerar la descontaminación para prevenir una exposición adicional al tóxico. El método específico de desintoxicación elegido para cada caso debe basarse en la especie expuesta y las circunstancias de la exposición. Cuando un paciente es expuesto por ingestión a sustancias potencialmente peligrosas, el clínico tiene muchas opciones para ejecutar la descontaminación incluyendo dilución, inducción del vómito, lavado, uso de adsorbentes, catárticos y administración de enemas. En muchos casos, el mejor plan terapéutico incluirá más de uno de estos métodos.

Dilución. En los casos en los que se ha ingerido un irritante o un corrosivo, se recomienda el uso de pequeñas cantidades de leche o agua a dosis de 2-6 ml/kg (Mathews, 2006), lo que en un felino de tamaño promedio sería de aproximadamente sólo 1-2 cucharadas de té. Usar sólo una pequeña cantidad es importante, ya que excesivas cantidades podrían conducir al vómito y a la rexposición del esófago al material dañino (Rosendale, 2002). Los jugos de fruta y los vegetales pueden ser administrados para llevar a cabo la dilución en algunos pacientes, en especial aves y reptiles. La dilución no es apropiada en los pacientes que tienen un alto riesgo de aspiración, incluyendo a aquellos que presentan convulsiones activas o evidencian obnubilación (Rosendale, 2002). La dilución con leche, yogurt o queso tipo cottage ha sido útil en los casos de irritación oral después de la ingestión de plantas que contienen cristales de oxalato de calcio insolubles (Philodendron spp, por ej.) (Means, 2004).

Eméticos. Por lo general, son más efectivos si se usan dentro de las 2-3 horas después de la ingestión (Rosendale, 2002), pero en algunos casos, el vómito puede ser efectivo aún después de este tiempo. Si la sustancia ingerida pudiese coalescer para formar un bezoar en el estómago o si se ingirió un medicamento que se va liberando con el tiempo, la emesis puede ser efectiva más allá de las 3 horas posteriores a la ingestión. El chocolate (Albretsen, 2004) y los medicamentos masticables son ejemplos de productos que pueden formar bezoares. En la mayoría de los casos, los eméticos vacían el 40-60% del contenido gástrico (Beasley y Dorman, 1990). Suministrar una pequeña cantidad de comida húmeda antes de inducir el vómito puede aumentar las posibilidades de provocar una emesis exitosa.

Los animales que son capaces de vomitar en forma segura incluyen caninos, felinos, hurones y cerditos panzones vietnamitas. Los eméticos no deben ser usados en aves, roedores, conejos, equinos o rumiantes. Los roedores son incapaces de vomitar. Los conejos tienen una pared gástrica muy delgada, lo que los pone en riesgo de ruptura gástrica ante el vómito (Donnelly, 2004).

La inducción de la emesis está contraindicada con la ingestión de agentes corrosivos, incluyendo álcalis y ácidos. La cobertura epitelial protectora del esófago puede dañarse en un comienzo cuando estos productos son ingeridos. El estrato muscular del esófago puede ser expuesto y quedar en riesgo de ulceración, perfora-

ción y fibrosis cicatrizal, si se produce el vómito (Beasley y Dorman, 1990). La emesis tampoco está recomendada después de la ingestión de destilados del petróleo, debido al riesgo de aspiración. El clínico también debe tener en cuenta, cuando piensa en provocar la emesis, si el paciente presenta alguna alteración previa que pueda hacer que los vómitos sean peligrosos, como por ejemplo, grave enfermedad cardíaca o desórdenes convulsivantes. En todos los casos, el veterinario actuante debe poner cuidadosamente en la balanza los beneficios y los riesgos del vómito. La emesis no es apropiada si el animal ya ha vomitado o si exhibe signos clínicos tales como coma, convulsiones o decúbito, los que pueden hacer que el vómito sea peligroso. Además, si el paciente ha ingerido un estimulante, la estimulación adicional provocada por el vómito podría conducir al desarrollo de convulsiones (Rosendale, 2002).

El peróxido de hidrógeno, el clorhidrato de apomorfina y el clorhidrato de xilacina son usados como eméticos de rutina en la práctica clínica veterinaria. Véanse las monografías en el texto para obtener información adicional sobre el uso de estos eméticos. Otros productos han sido recomendados por varias fuentes como eméticos, incluyendo tabletas de sal, líquido lavavajillas, jarabe de ipecacuana y polvo de mostaza. Ellos no son tan efectivos como el peróxido de hidrógeno, la xilacina o la apomorfina, y la sal y el jarabe de ipecacuana pueden causar importantes efectos adversos. Las tabletas de sal (cloruro de sodio) han sido asociadas con el desarrollo de hipernatremia y disfunción del SNC (Beasley y Dorman, 1990) y se ha implicado al jarabe de ipecacuana con cardiotoxicidad (Rosendale, 2002). Los pediatras humanos no recomiendan más el jarabe de ipecacuana para su uso en el hogar y The American Association of Poison Control Centers informó en 2001 que el empleo de ipecacuana ante la exposición de toxinas en personas ha caído en más del 95% en los últimos 15 años (Shannon, 2003).

Lavado. Este procedimiento puede ser considerado en los casos en los que la emesis está contraindicada, no es posible o no ha sido exitosa. Por ejemplo, el lavado es una opción si el paciente está agitado, tiene convulsiones o está en decúbito, o tiene algún otro problema de salud que deba ser considerado (como cirugía abdominal reciente), lo que aumenta los riesgos asociados con la inducción del vómito. El lavado debe ser considerado en conejos y roedores, los cuales son incapaces de vomitar con seguridad. Es improbable que el lavado sea tan efectivo como el vómito (Beasley y Dorman, 1990) y está asociado con importantes posibles riesgos (Rosendale, 2002). Por estas razones, no debe ser una elección rutinaria como método de descontaminación por sobre la emesis. El lavado no debe ser usado para eliminar materiales cáusticos o hidrocarburos volátiles por las mismas razones por las que la inducción del vómito está contraindicada (Rosendale, 2002).

El paciente debe estar bajo anestesia general cuando se efectúa un lavado gástrico, a menos que esté comatoso. En todos los casos, se debe colocar un tubo endotraqueal con manguito para prevenir la aspiración. Si el paciente es una especie con sacos en la mejilla, éstas deben ser vaciadas con suavidad con un dedo o un hisopo previo a la realización del lavado. Los riesgos asociados con el lavado gástrico incluyen daño o perforación esofágica o gástrica, anormalidades electrolíticas, hipotermia y la colocación accidental de la sonda dentro de la tráquea y la instilación de líquido dentro de los pulmones del paciente (Rosendale, 2002).

Adsorbentes. Pueden ser utilizados en lugar de como adyuvantes o como lavado para prevenir una mayor absorción sistémica de un tóxico. Estos agentes actúan por adsorción de un químico o tóxico presente en el tracto gastrointestinal y facilitan su excreción en las heces. El carbón activado es el adsorbente utilizado con mayor frecuencia.

El carbón activado está compuesto por partículas de grandes poros que adsorben y atrapan un amplio rango de compuestos orgánicos presentes dentro del tracto gastrointestinal. Es creado a partir de materiales tales como carbón, madera, almidón de centeno o conchas de coco a través de un proceso que utiliza ácido y vapor. El área de superficie de unión del carbón activado es grande (en el rango de los 900 a 1500 m²/g) (Rosendale, 2002). Es probable que las tabletas y las cápsulas de carbón activado, que son usadas para el control de la flatulencia y el meteorismo, no sean tan efectivas como los productos comerciales (Buck y Bratich, 1986). La concentración de las cápsulas suele ser baja y el área de unión es pequeña.

Se deberá considerar repetir la administración de carbón activado en algunas instancias, como en los casos en los que los tóxicos sufren recirculación enterohepática. En ella, el tóxico es llevado primero (después de la absorción a través del tracto gastrointestinal) al hígado a través de la vena porta o por la circulación sistémica. Una vez en el hígado, el tóxico pasa a la bilis y es excretado hacia el tracto gastrointestinal, donde nuevamente queda disponible para la absorción. Ejemplos de tóxicos conocidos por sufrir este tipo de reciclado incluyen el ibuprofeno, la marihuana y la digoxina.

Otro caso en el que múltiples dosis de carbón activado son apropiadas es el tratamiento de la intoxicación con ivermectina. Ésta es un sustrato para la bomba de la glucoproteína P, la que transporta drogas a través de las membranas celulares. Esta bomba es encontrada en varias células, incluyendo las células epiteliales intestinales y las células endoteliales capilares del cerebro. En el intestino, la ivermectina es absorbida dentro de los enterocitos. Sin embargo, una vez en la célula, la bomba glucoproteína P actúa moviendo la ivermectina nuevamente dentro del lumen gastrointestinal. Este ciclo permite que las moléculas de la ivermectina tengan múltiples oportunidades de unirse ante la administración repetida de carbón activado. Otros sustratos de la glucoproteína P incluyen la loperamida, el diltiazem y la doxorrubicina (Mealey, 2006).

Cuando se indica la administración repetida, se da la mitad de la dosis original a intervalos de 4-8 horas (Peterson, 2006). Es importante mencionar que si los medicamentos son excretados en la bilis, el carbón activado puede ser beneficioso, más allá de la vía por la que haya sido administrado el medicamento. De esta manera, si un paciente recibe una sobredosis de ivermectina inyectable (vía subcutánea), el carbón activado aún será útil.

La administración de carbón activado conlleva algunos riesgos y no se une a todos los compuestos por igual. Algunos químicos que no se unen con efectividad incluyen: etanol, metanol, fertilizantes, fluoruro, destilados del petróleo, la mayoría de los metales pesados, yoduros, nitratos, nitritos, cloruro de sodio y clorato. El carbón activado no debe ser administrado a los animales que han ingerido materiales cáusticos. Es poco probable que éstos se adsorban, y pueden causar irritación adicional a las superficies mucosas y dificultar la visualización de las quemaduras orales y esofágicas (Buck y Bratich, 1986). El carbón activado puede causar un falso positivo en la prueba del etilenglicol, ya que el propilenglicol es encontrado en muchas formulaciones. Además, el momento de la administración del carbón activado debe ser tenido en cuenta cuando se decide la administración oral de otros medicamentos, ya que el carbón activado puede adsorberlos.

La administración de carbón activado se asocia con un riesgo significativo de aspiración. Si un paciente aspira el carbón, el pronóstico es malo, de ahí la importancia que tiene la apropiada colocación de la sonda gástrica y la protección de las vías aéreas en los pacientes sintomáticos. La constipación y los movimientos en retroceso del intestino son posibles, haciendo difícil determinar si hay melena. Si el carbón activado se asienta dentro del tracto gastrointestinal durante un período de tiempo significativo, puede liberar el compuesto que tiene adsorbido. Es por esta razón que es administrado, en la mayoría de los casos, junto con un catártico. Muchas preparaciones disponibles en el comercio contienen un catártico como el sorbitol.

La hipernatremia es otro posible efecto adverso de la administración del carbón activado. En las personas, la hipernatremia ha sido descrita, principalmente, en los niños cuando se aplican múltiples dosis de la mezcla carbón activado-sorbitol. El mecanismo de la hipernatremia es atribuido al desvío de agua desde los espacios intra y extracelular hacia el tracto gastrointestinal, como resultado de la atracción osmótica ejercida por el sorbitol (Allerton y Strom, 1991). El Centro de Control de Intoxicación Animal (APCC-ASPCA) también ha recibido informes acerca de la elevación de la concentración sérica de sodio después de la administración de carbón activado en los caninos. La hipernatremia parece ser comunicada con mayor frecuencia en los caninos de talla pequeña que reciben múltiples dosis de carbón activado, aunque también ha sido observada en los caninos grandes y en los casos que sólo recibieron 1 sola dosis. Además, a diferencia de los informes correspondientes a medicina humana, la elevación de la concentración sérica de sodio ha sido observada también en casos en los que no había un catártico presente junto con el carbón activado (APCC: datos no publicados). Quizás uno de los otros componentes del producto sea también osmóticamente activo. En estos casos, la APCC ha encontrado que la administración de un enema con agua tibia es muy efectiva para disminuir la concentración sérica de sodio y controlar los efectos resultantes sobre el sistema nervioso central.

Catárticos. Favorecen la eliminación de sustancias, que incluyen la administración de carbón activado, al promover su movimiento a través del tracto gastrointestinal. El carbón activado sólo se une a los tóxicos por medio de uniones químicas débiles, por lo que sin el uso de los catárticos, el tóxico unido podría ser liberado y reabsorbido (Rosendale, 2002). Cuando se usan junto con carbón activado, los catárticos deben ser administrados inmediatamente después o mezclados con el carbón. Los catárticos están contraindicados si el animal está deshidratado, tiene diarrea o íleo, o si es posible la presencia de obstrucción o perforación intestinal (Peterson, 2006).

Hay catárticos de volumen, osmóticos y lubricantes. El catártico de volumen utilizado con mayor frecuencia es el psyllium hidrofílico muciloide (por ej., Metamucil®). Otros catárticos de volumen que pueden ser usados en los caninos y los felinos es la calabaza no condimentada en conserva. En las aves y los reptiles, la manteca de maní diluida, las frutas o los vegetales también pueden ser empleados como catárticos de volumen. El heno de "timothy" puede ser empleado en los conejos. Los catárticos osmóticos tienen una limitada absorción desde el tracto gastrointestinal, por lo que son capaces de atraer agua dentro de él, aumentando de esta forma, el volumen de líquido y estimulando la motilidad para acelerar la expulsión de la materia fecal.

Los catárticos osmóticos pueden ser salinos y sacáridos. El sorbitol es el catártico osmótico sacárido usado con mayor frecuencia; es el catártico de elección y es combinado, a menudo, con los productos comerciales de carbón activado. Los catárticos salinos incluyen sulfato de sodio (sal de Glauber) y sulfato de magnesio (sal de Epsom). Los catárticos salinos no deben ser usados en los pacientes con insuficiencia renal y en las aves o los reptiles.

De los catárticos lubricantes, la vaselina líquida es la usada en la mayoría de los casos. No es recomendada después de la administración de carbón activado, ya que puede restarle efectividad (Buck y Bratich, 1986; Galey, 1992). Como todos los catárticos alteran el balance del agua en el tracto gastrointestinal, las anormalidades electrolíticas, en especial la hipernatremia, son un posible riesgo. El estado de hidratación debe ser controlado con frecuencia, y se deben administrar líquidos (IV o enema), según sea necesario.

Enemas. Pueden estar indicadas cuando se desea la eliminación de los tóxicos desde el sector distal del tracto gastrointestinal (Beasley y Dorman, 1990). Las formulaciones bajo la forma de liberación extendida o de liberación controlada son absorbidas a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, incluyendo el colon (Buckley y col., 1995). Se puede usar un enema para movilizar estos medicamentos con rapidez a través del colon y disminuir los efectos sistémicos adicionales. La técnica general es usar agua tibia sola o con jabón. Las soluciones con fosfato deben ser evitadas, debido al riesgo de alteraciones electrolíticas y ácido-base (Beasley y Dorman, 1990). En los reptiles, los enemas pueden ser útiles, ya que los materiales ingeridos quedan demorados durante períodos prolongados en el colon. Los enemas no son recomendados en las aves, ya que tienen un rápido tiempo de tránsito gastrointestinal.

Referencias

Albretsen, J.C. (2004). Methylxanthines. In Clinical Veterinary Toxicology (K.H. Plumlee, Ed.), pp. 322-326. Mosby, St Louis. Allerton, J.P., and Strom, J.A. (1991). Hypernatremia due to repeated doses of charcoal-sorbitol. Am J Kidney Dis 17, 581-584.

Beasley, V.R., and Dorman, D.C. (1990). Management of Toxicoses. Vet Clin North Am Small Anim Prac 20, 307-337.

Buck, W.B., and Bratich, P.M. (1986). Activated charcoal: preventing unnecessary death by poisoning. Vet Med 81, 73-77.

Buckley, N.A., Dawson, A.H., and Reith, D.A. (1995). Controlled release drugs in overdose Clinical considerations. *Drug Safety* 12, 73-84.

Donnelly, T.M. (2004). Rabbits. Basic Anatomy, Physiology, and Husbandry. *In* "Ferrets, Rabbits, and Rodents Clinical Medicines and Surgery" (K.E. Quesenberry and J.W. Carpenter, Eds.), 2nd Ed, pp. 136-139. Saunders, St. Louis.

Galey, F.D. (1992). Diagnostic Toxicology. *In* "Current Therapy in Equine Medicine 3" (N.E. Robinson, Ed.); pp. 337-340. W.B. Saunders Company, Philadelphia.

Mathews, K.A. (2006). "Veterinary Emergency and Critical Care Manual". LifeLearn Inc., Guelph. Pp. 4-8, 12-17, 85, 630-640, 655-659.

Mealey, K.L. (2006). Adverse drug reactions in herding-breed dogs: the role of P-glycoprotein. *Compend Contin Educ Pract Vet* 28. 23-33.

Means, C. (2004). Insoluble Calcium Oxalates. *In* "Clinical Veterinary Toxicology" (K.H. Plumlee, Ed), pp. 340-341. Mosby, St. Louis.

Peterson, M.E. (2006). Toxicological Decontamination. *In* "Small Animal Toxicology" (M.E. Peterson and P.A. Talcott, Eds.). 2nd Ed, pp. 127-141. Elsevier Inc., St. Louis.

Rosendale, M.E. (2002). Decontamination strategies. Vet Clin North Am Small Anim Prac 32, 311-321.

Shannon, M. (2003) The demise of ipecac. J Peds Vol. 112, 1180-1181.

Clasificación de las drogas según la ARCI UCGFS

La Asociación de Comisarios Internacionales de Carreras (ARCI; Association of Racing Commissioners International) es una corporación sin fines de lucro cuya misión y deseo es proteger y defender la integridad de los deportes con sistema de apuestas de los equinos de carrera, caninos de carrera y jai-alai a través de miembros informados, alentando un reglamento uniforme y vigoroso, y promoviendo la salud y el bienestar de la industria a través de varios programas y proyectos.

La información en las monografías está tomada del documento denominado: Uniform Classification Guidelines for Foreign Substances and Recommended Penalties and Model Rule (Abril, 2005). El documento completo, que incluye las penalidades sugeridas, puede encontrarse en: http://arci.com/druglisting.pdf.

Las Pautas Uniformes de Clasificación (Uniform Classification Guidelines) intentan ayudar a los administradores, oficiales de audiencia y comisarios de carreras en la evaluación de la seriedad de las presuntas violaciones a las reglas sobre medicamentos y sustancias prohibidas en los hipódromos. Los veterinarios que trabajan en la práctica equina, los veterinarios del Estado y los farmacéuticos equinos están a disposición, y se los debe consultar para que expliquen los efectos farmacológicos de las drogas presentes en cada clase previo a cualquier decisión respecto de la imposición de una penalidad. La categorización de las drogas se basa en su farmacología, su capacidad para influir en el resultado final de una carrera, si se usan o no con fines terapéuticos legítimos en el equino de carrera u otra evidencia que indíque que pueden emplearse en forma inapropiada. Esta clasificación es sólo una guía y debe ser empleada para ayudar a las personas que juzgan hechos y opiniones a comprender la seriedad de la ofensa alegada. Los hechos de cada caso son siempre diferentes, y puede haber circunstancias atenuantes, las cuales siempre deben ser consideradas. Estas clasificaciones deben ser revisadas con frecuencia, y se deberán agregar nuevas drogas cuando sea apropiado.

Definiciones de la clasificación

Clase 1. Drogas estimulantes y depresoras que tienen el mayor potencial para afectar el rendimiento y, por lo general, no tienen aceptación médica para uso en los equinos de carrera. Muchos de estos agentes son sustancias clase II para la DEA e incluyen las siguientes drogas: opiáceos, derivados del opio, opioides sintéticos y drogas psicoactivas, anfetaminas y drogas similares a las anfetaminas, así como también drogas relacionadas, que incluyen pero no se limitan a apomorfina, niketamida, mazindol, pemolina y pentilenotetrazol. Aunque no son usados como agentes terapéuticos, todos los agentes clase I de la DEA están incluidos en esta clase debido a que son potentes estimulantes y depresores con acciones psicotrópicas y, a menudo, generan acostumbramiento.

Clase 2. Drogas que tienen un alto potencial para afectar el rendimiento, pero menos que las de clase 1. Estas drogas no son aceptadas, por lo general, como agentes terapéuticos en los equinos de carrera o son agentes terapéuticos que tienen alto potencial de abuso. Las drogas de esta clase incluyen: drogas sicotrópicas, ciertos estimulantes del sistema nervioso o cardiovascular, depresores y bloqueantes neuromusculares. Los anestésicos locales inyectables son incluidos en esta lista, debido a su alto potencial de abuso como bloqueantes nerviosos.

Clase 3. Drogas que pueden o no tener aceptación para su uso médico en los equinos de carrera, pero la farmacología de las mismas sugiere menor potencial para afectar el rendimiento que las drogas de clase 2. Los agentes de esta clase incluyen broncodilatadores y otras drogas con efectos primarios sobre el sistema nervioso autónomo, procaína, antihistamínicos con propiedades sedantes y diuréticos de máxima potencia.

Clase 4. Esta clase incluye medicamentos terapéuticos de los que sería esperable que tuviesen menos potencial para afectar el rendimiento que aquellos de la clase 3. Las drogas de esta clase incluyen diuréticos menos potentes, esteroides anabólicos, corticosteroides, antihistamínicos y relajantes musculoesqueléticos sin efecto prominente sobre el sistema nervioso central, expectorantes y mucolíticos, hemostáticos, glucósidos cardíacos y antiarrítmicos, anestésicos tópicos, antidiarreicos y analgésicos suaves. Esta clase también incluye antiinflamatorios no esteroides a concentraciones más altas que los límites establecidos.

Clase 5. Esta clase incluye aquellos medicamentos terapéuticos para los cuales los límites de la concentración han sido establecidos por las jurisdicciones de carrera, así como también otros agentes, tales como el dimetilsulfóxido (DMSO) y otros, según lo determinado por los cuerpos oficiales de regulación. Los agentes incluidos específicamente son aquellos que sólo tienen acciones localizadas, como drogas antiulcerosas y ciertos antialérgicos. También se incluye anticoagulantes.

Protocolos quimioterápicos para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas en los pequeños animales

Los siguientes son protocolos quimioterápicos representativos que han sido usados para el tratamiento del cáncer en caninos, felinos y hurones. Como los protocolos terapéuticos para los animales con enfermedades neoplásicas serán continuamente modificados y el tratamiento quimioterápico puede incluir riesgos significativos, tanto para el paciente como para el equipo médico, el veterinario actuante debe consultar con un oncólogo veterinario antes de usar estos protocolos. Para más información sobre la quimioterapia del cáncer y otros protocolos o dosificaciones, véanse referencias tales como: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 4th Ed (Withrow y Vail, 2007); Canine and Feline Geriatric Oncology (Villalobos, 2007); Small Animal Internal Medicine, 3rd Ed. (Nelson y Couto, 2003); Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 6th Edition (Ettinger y Feldman, 2005); y The 5-Minute Veterinary Consult Canine & Feline, 3rd Ed (Tilley y Smith, 2004).

Protocolos para el linfoma canino

PREDNISONA CON O SIN CLORAMBUCILO

Por lo general, sólo es usado para los clientes que no pueden acceder o no aceptan un protocolo combinado debido a los riesgos de toxicidad. Pueden proveer un efecto paliativo con pocos riesgos de efectos colaterales (Ogilvie, 2006).

- a) Prednisona: 40 mg/m², oral, por día durante 7 días, y luego día por medio, sólo o en combinación con clorambucilo a 6-8 mg/m², oral, día por medio.
- b)Efectuar un hemograma completo cada 2-3 semanas para asegurarse que no se esté desarrollando mielosupresión.

COP (CICLOFOSFAMIDA

- + VINCRISTINA
- + PREDNISONA)

Este protocolo es administrado en ciclos de 3 semanas (21 días) durante 1 año. Involucra el uso de vincristina, ciclofosfamida y prednisona. Es un protocolo de relativo bajo costo con bajo riesgo de toxicidad; el tiempo mediano de remisión es de 7-9 meses.

Semana I (día I)

- A. Comenzar con prednisona a 1 mg/kg, oral, por día (continuar durante todo el tratamiento).
- B. Vincristina a 0,75 mg/m² IV.
- C. Ciclofosfamida a 200-250 mg/m², oral, dividido en 2 a 5 días.

Semana 2 (día 10)

A. Vincristina inyectable a 0,75 mg/m² IV.

Semana 3 (día 21)

A. Vincristina inyectable a 0,75 mg/m² IV.

Semana 4 (día 28)

- A. Vincristina inyectable a 0,75 mg/m², IV.
- B. Ciclofosfamida a 200-250 mg/m², oral, dividido en 2-5 días.

Semana 7 (día 49)

A. Continuar con vincristina y ciclofosfamida como en la semana 4; disminuir la frecuencia de administración de prednisona a un esquema de días alternos.

Realizar un hemograma completo 1 semana después de cada administración de ciclofosfamida para el control de la mielosupresión. Continuar este ciclo durante 1 año. Comenzar a suspender la administración de la prednisona después de 12 meses de tratamiento.

DOXORRUBICINA

Este protocolo es el más efectivo régimen de un solo agente y tiene una tasa de remisión relativamente alta y toxicidad importante o con peligro de vida relativamente bajo (< 5%).

- 1. Fase de inducción. Doxorrubicina 30 mg/m² (1 mg/kg para los caninos pequeños), dada por vía IV, cada 3 semanas, por un total de 5 a 8 administraciones (Ogilvie, 2006).
- 2. **Mantenimiento.** No hay un tratamiento de mantenimiento en este protocolo. Los animales que completan la fase de inducción deben ser examinados cada 2-3 meses.

■ PRECAUCIONES ESPECIALES

- 1. Evitar la extravasación de la droga. Usar un catéter.
- La droga reconstituida debe ser administrada durante un período de unos 20 minutos a través de un conector en Y de una guía de infusión independiente a la de cloruro de sodio al 0,9%.
- Las reacciones alérgicas a la droga pueden producirse durante la administración. Pueden ser minimizadas administrando la droga en un lapso de 20 minutos.
- 4. La doxorrubicina puede causar cardiotoxicidad dependiente de la dosis. Los caninos no deben recibir más de 150 mg/m² como dosis acumulativa total. La enfermedad cardíaca preexistente debe ser descartada con un electrocardiograma o un ecocardiograma. Por lo general, los caninos con arritmias graves o con una fracción de acortamiento ventricular disminuida no deben recibir doxorrubicina.
- La anorexia, vómitos y/o diarrea pueden observarse a los 2-5 días posterior a la administración. Los signos clínicos pueden variar desde leves hasta graves.
- 6. La doxorrubicina puede causar neutropenia grave. Es necesario realizar un hemograma completo 7 días después de la primera inyección de la droga y previo a las inyecciones posteriores. Si el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1000/µl, la droga no debe ser administrada y en la siguiente administración, la dosis deberá ser disminuida en un 10%, si el animal no tiene signos físicos. Si éstos se presentan junto con el descenso de los glóbulos blancos, la dosis deberá ser disminuida en un 25%.
- 7. Precauciones especiales para el manejo de la doxorrubicina:
 - La droga debe ser reconstituida dentro de una campana de bioseguridad, si es posible.
 - b. Evitar el contacto de la piel con la droga.
 - c. Tener cuidado de evitar la inhalación del polvo.
 - d. Tener colocado doble guante mientras se maneja la droga.
 - Las mujeres embarazadas no deben administrar ni manejar la droga.

PROTOCOLO MADISON-**WISCONSIN (CORTO)**

Éste es un protocolo de cinco drogas con una mayor tasa y duración de remisión documentada (tasa de remisión esperada: 93%; duración de remisión mediana: 13 meses) en comparación con los protocolos que emplean menos drogas, pero con aumento del riesgo de efectos adversos.

Vincristina: 0,75 mg/m² IV. Semana 1: Asparaginasa: 400 UI/kg IM. Prednisona: 2 mg/kg, oral, por día.

Ciclofosfamida: 250 mg/m2 IV. Semana 2: Prednisona: 1,5 mg/kg, oral, por día.

Vincristina*: 0,7 mg/m2 IV. Semana 3: Prednisona: 1 mg/kg, oral, por día.

Doxorrubicina: 30 mg/m² IV. Semana 4: Prednisona: 0,5 mg/kg, oral, por día.

Vincristina*: 0,7 mg/m2 IV. Semana 6: Semana 7: Ciclofosfamida: 250 mg/m² IV. Semana 8: Vincristina*: 0,7 mg/m2 IV. Semana 9: Doxorrubicina: 30 mg/m² IV. Semana 11: Vincristina*: 0,7 mg/m2 IV.

Semana 13: Ciclofosfamida: 250 mg/m2 IV.

Semana 15: Vincristina*: 0,7 mg/m², IV. Semana 17: Doxorrubicina: 30 mg/m2 IV.

Semana 19: Vincristina*: 0,7 mg/m2 IV. Semana 21: Ciclofosfamida: 250 mg/m² IV.

Semana 23: Vincristina*: 0,7 mg/m2 IV. Semana 25: Doxorrubicina: 30 mg/m2 IV.

*Con cada invección de vincristina se administra asparaginasa (400 UI/Kg) para todos los tratamientos hasta alcanzar la remisión.

Todas las aplicaciones son suspendidas después de la semana 25 si hay remisión completa. Se realiza un hemograma completo antes de cada tratamiento; si el recuento de neutrófilos es inferior a 2000, esperar 5-7 días y repetir el hemograma. Si se presenta una cistitis hemorrágica estéril en asociación con la ciclofosfamida, suspender esta droga y remplazarla por clorambucilo (1,4 mg/kg, oral).

PROTOCOLO VELCAP-S

Éste es otro protocolo de 5 drogas con una mayor tasa y duración de remisión documentada que los protocolos que empleen menos drogas, pero con aumento del riesgo de efectos adversos.

INDUCCIÓN:

- a) Prednisona: 40 mg/m² cada 24 horas, oral, durante 7 días; luego pasar a un esquema de días alternados. Desde la semana 12, comenzar a disminuir la dosis al 50% cada semana hasta la semana 15 y luego suspender la administración.
- b) Doxorrubicina: 25 mg/m², IV, las semanas 2 y 4.
- c) Vincristina: 0,75 mg/m², IV, las semanas 1, 2, 3, 7 y 12.
- d) Ciclofosfamida: 250 mg/m², oral, las semanas 7 y 12. Si ocurre una cistitis, remplazar esta droga por clorambucilo 15 mg/m², oral, por día, durante 4 días consecutivos en el mismo esquema de semanas.
- e) Asparaginasa: 10.000 UI/m², IM, hasta una dosis máxima de 10.000 UI por administración, las semanas 7, 8 y 9.

Si se produce una recaída antes de transcurridas 16 semanas de la última aplicación, repetir el protocolo VELCAP-S (inducción). Si la recaída ocurre después de transcurridas 16 semanas usar el protocolo VELCAP-S (mantenimiento).

MANTENIMIENTO:

- a) Prednisona: 40 mg/m² cada 24 horas, oral, durante 7 días, y luego pasar a un esquema de días alternados.
- b) Doxorrubicina: 25 mg/m², IV, las semanas 2, 4, 18 y 27.
- c) Vincristina: 0,75 mg/m², IV, las semanas 1, 2, 3, 7, 12, 15, 18, 21
- d) Ciclofosfamida: 250 mg/m², oral, las semanas 7, 12, 15, 21 y 24. Si ocurre cistitis, sustituir con clorambucilo 15 mg/m², oral, por día, durante 4 días consecutivos en el mismo esquema de
- e) Asparaginasa: 10.000 UI/m2 IM, hasta una dosis máxima de 10.000 UI por administración, las semanas 7, 8, 9, 24 y 25.

Desde la semana 30, repetir las semanas 12-18 cada 9 semanas hasta la semana 52; luego, los tratamientos se dan cada 4 semanas hasta la semana 78 (Moore, Cotter y col., 2001).

Otros protocolos en caninos

PROTOCOLO "AC" **PARA SARCOMAS** Y CARCINOMAS

Este protocolo está indicado para el tratamiento de los carcinomas tiroideo y mamario en el canino, ya sea como terapia primaria en tumores no resecables o como terapia adyuvante después de una

a) Doxorrubicina: 30 mg/m², IV, el día 1.

b) Ciclofosfamida: 50 mg/m², oral, los días 3-6.

Repetir el ciclo cada 21 días por un total de 3 ciclos.

PROTOCOLO ADYUVANTE **PARA SARCOMAS OSTEOGÉNICOS**

Para su uso posterior a la amputación de un miembro en caninos con sarcoma osteogénico:

DÍA 1: doxorrubicina 30 mg/m², IV, durante 20 minutos con catéter y líquidos (véase descripción anterior).

DÍA 7: hemograma completo.

DÍA 22 (3 semanas después de la dosis inicial de doxorrubicina): carboplatino 300 mg/m²; colocar un catéter y administrarlo por vía IV lenta sin necesidad de líquidos extra.

DÍA 44 (3 semanas después de la dosis inicial de carboplatino): controlar el hemograma; si el recuento leucocitario es > 4000/µl (neutrófilos > 3500/µl) y el recuento plaquetario es > 60.000/µl (y el hemograma hecho el día 7 estuvo por encima de estos valores), dar una dosis adicional de doxorrubicina de 30 mg/m2 (como anterior).

Repetir (como anterior) cada 3 semanas alternando doxorrubicina y carboplatino hasta haber completado 3 aplicaciones de cada uno.

1194

PROTOCOLO PARA MASTOCITOMAS

a) Para los mastocitomas después de la extracción quirúrgica: vinblastina 2 mg/m² IV, por semana, 4 aplicaciones; luego, cada 2 semanas durante 8 semanas. Se administra prednisolona en forma concurrente, comenzando a 2 mg/kg/día, y disminuyendo la dosis hasta 0,5 mg/kg/día (Davies, Wyatt y col., 2002).

Protocolos para el linfoma felino

NOTA: los felinos con linfoma agudo con riesgo de vida (mediastínico anterior con compromiso respiratorio o enfermedad en el sistema nervioso central) pueden ser tratados adicionalmente con radioterapia del área afectada.

PROTOCOLO COPLA

- a) Ciclofosfamida: 1 tableta de 25 mg, oral, 2 veces por semana, durante 42 días.
- b) Vincristina: 0,1 mg IV, comenzando el día 1; luego, cada 7 días durante 42 días.
- c) Prednisona: 5 mg oral, 1 vez por día, durante 7 días; luego, 5 mg oral, día por medio, hasta la recaída o la evidencia de efectos adversos a los esteroides, en cuyo caso se debe disminuir la dosis o suspender la administración.
- d) L-asparaginasa: 400 UI/kg SC los días 1 y 8.
- e) Doxorrubicina: 20-25 mg/m2 IV en las semanas 6, 9 y 12.

Realizar un hemograma completo y mediciones del linfonódulo en forma semanal, comenzando el día 8, a los efectos de modificar el tratamiento, si se juzgara necesario (Kitchell, 2005b).

PROTOCOLO COP

- a) Ciclofosfamida: 1 tableta de 25 mg, oral, 2 veces por semana durante 42 días.
- b) Vincristina (Oncovin) 0,1 mg IV cada 7 días durante 42 días.
- c) Prednisona: 5 mg oral, 1 vez por día, durante 1 semana; luego 5 mg oral, día por medio, hasta una recaída o la evidencia de efectos adversos a los esteroides, en cuyo caso se debe disminuir la dosis o suspender la administración.

Realizar un hemograma completo y mediciones del linfonódulo/tumor en forma semanal para modificar el tratamiento, si se juzgara necesario (Kitchell, 2005b).

PROTOCOLO COAP

- a) Ciclofosfamida: 1 tableta de 25 mg oral, 2 veces por semana, durante 42 días.
- b) Vincristina (Oncovin) 0,1 mg IV, cada 7 días, durante 42 días.
- c) Citarabina (arabinósido de citosina): 25 mg/gato, SC, divididos en 3 dosis 1 vez por día, durante 2 días.
- d) Prednisona: 5 mg oral, 1 vez por día, durante 1 semana; luego,
 5 mg oral, día por medio, hasta una recaída o la evidencia de

efectos adversos a los esteroides, en cuyo caso se debe disminuir la dosis o suspender el tratamiento (Kitchell, 2005b).

Protocolos para linfoma en hurones

PROTOCOLO LSA HURONES

Semana 1: Vincristina 0,07 mg/kg IV.

Semana 2: Cytoxan 10 mg/kg.

Semana 3: Vincristina 0,07 mg/kg IV. Semana 4: Metotrexato a 0,5 mg/kg SC.

Semana 5: Vincristina 0,07 mg/kg IV. Semana 6: Ciytoxan a 10 mg/kg oral.

Semana 7: Vincristina 0,07 mg/kg IV.

Semana 8: Metotrexato 0,5 mg/kg SC.

Después de la semana 7, se usa el mismo protocolo, pero las aplicaciones son espaciadas cada 2 semanas en lugar de hacerlo a intervalos semanales. Cada 1 a 2 semanas, se debe controlar un hemograma completo para asegurarse de que el paciente no esté desarrollando una inmunosupresión por el tratamiento, lo que es un posible efecto colateral.

Tablas para la conversión del peso (kg) en área de superficie corporal (m²)

Los datos de la siguientes tablas derivan de la ecuación:

10,1 (10,0 para felinos) x (peso en gramos)2/3

Área de superficie aproximada en m²:

10.000

				0.000	
Canin	os			Felinos	
peso en kg	m²	peso en kg	m²	peso en Kg	m²
0,5	0,06	24	0,83	2	0,159
1	0,1	25	0,85	2,5	0,184
2	0,15	26	0,88	3	0,208
3	0,2	27	0,9	3,5	0,231
4	0,25	28	0,92	4	0,252
5	0,29	29	0,94	4,5	0,273
6	0,33	30	0,96	5	0,292
7	0,36	32	1,01	5,5	0,311
8	0,4	34	1,05	6	0,33
9	0,43	36	1,09	6,5	0,348
10	0,46	38	1,13	7	0,366
11	0,49	40	1,17	7,5	0,383
12	0,52	42	1,21	8	0,4
13	0,55	44	1,25	8,5	0,416
14	0,58	46	1,28	9	0,432
15	0,6	50	1,36	9,5	0,449
16	0,63	54	1,44	10	0,464
17	0,66	58	1,51		
18	0,69	62	1,58		

1.65

1,72

1,78

1.88

70

74

19

20

21

0.71

0,74

0,76

0.78

0,81

Tablas de líquidos parenterales (No es un listado completo; incluye productos humanos y veterinarios aprobados)

Cloruro de sodio

Sodio (mEq/L)	Cloruro (mEq/L)	Osmolalidad (mOsm/L)	Disponible como:
34	34	69	3 ml
77	77	155	3, 5, 500 y 1000 ml
154	154	310	1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 100, 130, 150, 250, 500 y 1000 ml
513	513	1030	500 ml
855	855	1710	500 ml
	34 77 154 513	34 34 77 77 154 154 513 513	34 34 69 77 77 155 154 154 310 513 513 1030

Dextrosa

Soluciones	Dextrosa (g/L)	Calorías (kcal/L)	Osmolalidad (mOsm/L)	Disponible como:
Dextrosa 2,5% .5%	25	85	126	250, 500 y 1000 ml
Dextrosa 5%	50	170	253	10, 25, 50, 100, 130, 150, 250, 400, 500, 1000 ml
Dextrosa 10%	100	340	505	250, 500 y 1000 ml
Dextrosa 20%	200	680	1010	500 y 1000 ml
Dextrosa 25%	250	850	1330	en jeringas de 10 ml
Dextrosa 30%	300	1020	1515	500 & 1000 ml
Dextrosa 38,5% .5%	385	1310	1945	1000 ml
Dextrosa 40%	400	1360	2020	500 y 1000 ml
Dextrosa 50%	500	1700	2525	50, 250, 500 y 1000 ml
Dextrosa 60%	600	2040	3030	500 y 1000 ml
Dextrosa 70%	700	2380	3535	250, 500 y 1000 ml

Combinaciones dextrosa/salina

Sodio (mEq/L)	Cloruro (mEq/L)	Dextrosa (g/L)	Calorías (kcal/L)	Osmolalidad (mOsm/L)	Disponible como:
77	77	25	85	280	250, 500 y 1000 ml
19	19	50	170	290	500 y 1000 ml
34	34	50	170	320	250, 500 y 1000 ml
56	56	50	170	365	250, 500 y 1000 ml
77	77	50	170	405	250, 500 y 1000 ml
154	154	100	170	560	250, 500 y 1000 ml
77	77	100	340	660	1000 ml
154	154	100	340	815	500 y 1000 ml
	77 19 34 56 77 154	77 77 19 19 34 34 56 56 77 77 154 154 77 77	77 77 25 19 19 50 34 34 50 56 56 50 77 77 50 154 154 100 77 77 100	77 77 25 85 19 19 50 170 34 34 50 170 56 56 50 170 77 77 50 170 154 154 100 170 77 77 100 340	77 77 25 85 280 19 19 50 170 290 34 34 50 170 320 56 56 50 170 365 77 77 50 170 405 154 154 100 170 560 77 77 100 340 660

Combinaciones dextrosa/electrólitos

Soluciones	D₅ en Ringer	D _{2,5} en Ringer lactato a mitad de concentración	D ₅ en Ringer lactato	Normosol®-M con D ₅ ; PlasmaLyte 56 con D ₅	PlasmaLyte® 148 y D₅	Normosol®-R y D₅
Dextrosa (g/L)	50	25	50	50	50	50
Calorías (kcal/L)	170	89	179	170	190	185
Sodio (mEq/L)	147	65,5	130	40	140	140
Potasio (mEq/L)	4	2	4	13	5	5
Calcio (mEq/L)	4,5	1,4	2,7			
Magnesio (mEq/L)				3	3	3
Cloruro (mEq/L)	156	54	109	40	98	98
Gluconato (mEq/L)					23	23
Lactato (mEq/L)		14	28			
Acetato (mEq/L)				16	27	27
Osmolaridad (mOsm/L)	562	263	527	368 (363)	547	552
Disponible como:	500 y 1000 ml	250, 500 y 1000 ml	250, 500 y 1000 ml	500 y 1000 ml	500 y 1000 ml	500 y 1000 ml

Combinaciones de electrólitos

Solución	Na+ (mEq/L)	K⁺ (mEq/L)	Ca++	Mg++ (mEq/L)	CI (mEq/L)	Gluconato (mEq/L).4;	Lactato (mEq/L)	Acetato (mEq/L)	Osmolaridad (mOsm/L)	Disponible como:
Solución de Ringer	147	4	4		156				310	250, 500, 1000 ml
Solución lactada de Ringer (SLR)	130	4	4		109		28		272	250, 500, 1000, 5000 ml
Plasma-Lyte® 56	40	13		3	40			16	111	500 & 1000 ml
Plasma-Lyte® R	140	10	5	3	103		8	47	312	1000 ml
Plasma-Lyte A; Normosol® R pH 7,4	140	5		3	98	23		27	294	500, 1000, & 5000 ml
Isolyte® S pH 7,4	141	5		3	98	23		29	295	500 & 1000 ml

Abreviaturas usadas en la prescripción

	Gramo		Microgramo
g	Gramo	μg	Microgramo
IM	Intramuscular	μl	Microlitro
10	Intraósea	mmol	Micromol
IP	Intraperitoneal	mg	Miligramo
IU	Intrauterina	ml	Mililitro
IV	Intravenosa	ng	Nanogramo
kg	Kilogramo	SC	Subcutáneo/a
L	Litro	UI	Unidades internacionales

Definiciones de solubilidad

Las siguientes definiciones son empleadas a través de todo el texto en la sección de Química para cada agente:

Partes de solvente por 1 parte de soluto
Menos de 1
De 1 a 10
De 10 a 30
De 30 a 100
De 100 a 1000
De 1000 a 10.000
Más de 10.000

Conversión: pesos, temperatura, líquidos

PESOS

1 libra (lb) = 0,454 kg = 454 gramos = 16 onzas

1 kilogramo (kg) = 2,2 libras = 1000 gramos

1 grano (gr) = 64,8 mg (a menudo redondeado a 60 o 65 mg)

1 gramo = 15,43 granos = 1000 mg

1 onza = 28,4 gramos

1 miligramo (mg) = $1000 \mu g$

1 microgramo μg = 1000 nanogramos (ng)

CONVERSIÓN DE TEMPERATURA

 $9 \times (^{\circ}C) = (5 \times ^{\circ}F) - 160$

 $^{\circ}$ C a $^{\circ}$ F = ($^{\circ}$ C x 1,8) + 32 = $^{\circ}$ F

°F a °C = (°F – 32) x 0.555 = °C

MEDIDAS LÍQUIDAS

1 galón (gal) = 4 cuartos = 8 pintas = 128 onzas líquidas = 3,8 litros = 3800 ml

1 cuarto de galón (qt) = 2 pintas = 32 onzas líquidas = 950 ml

1 pinta = 2 tazas = 16 onzas líquidas = 475 ml

1 taza = 8 onzas líquidas = 237,5 ml = 16 cucharas (soperas)

1 cuchara (sopera) = 15 ml = 3 cucharas (de té)

1 cuchara (de té) = 5 ml

4 litros = 1,052 galones

1 litro = 1000 ml = 10 decilitros

1 decilitro (dl) = 100 ml

1 mililitro (ml) = 1 centímetro cúbico (cc) = 1000 microlitros (µl)

Miliequivalentes & pesos moleculares

Miliequivalentes: el término miliequivalente (mEq), por lo usual, se emplea para expresar las cantidades de electrólitos administrados a los pacientes. Un mEq es 1/1000 de un equivalente (Eq). A los fines farmacéuticos, un equivalente puede ser considerado igual al peso equivalente de una sustancia dada. Esto, en términos prácticos, es el peso molecular de la sustancia dividida por la valencia o radical. Por ejemplo:

¿Cuántos miligramos son equivalentes a 1 mEq de cloruro de potasio (KCl)?

1. Determinar el peso equivalente = gramos peso atómico ÷ valencia Peso molecular del KCl = 74,5

 $Valencia = 1 (K^+; Cl^-)$

Peso equivalente = $74.5 \div 1 = 74.5$ gramos

2. Determinar el peso en mEq

Peso equivalente ÷ 1000

 $74,5 \div 1000 = 74,5 \text{ mg} = 1 \text{ mEq}$ de KCl = 1 mEq de K^+ & 1 mEq de Cl^-

Si la sustancia fuera el $CaCl_2$, el proceso sería idéntico empleando gramos peso molecular de $CaCl_2$ (PM 111, si es anhidro; 147, si es dihidrato) y una valencia de 2.

A continuación se listan varios de los electrólitos de empleo habitual con sus pesos moleculares y valencias entre paréntesis:

Electrólito	Peso molecular (valencia)
Cloruro de sodio	58,44 (1)
Bicarbonato de sodio	84 (1)
Acetato de sodio anhidro trihidrato	82 (1) 136 (1)
Lactato de sodio	112 (1)
Cloruro de potasio	74,55 (1)
Gluconato de potasio	234,25 (1)
Gluconato de calcio	430,4 (2)
Lactato de calcio (anhidro)	218,22 (2)
Cloruro de calcio anhidro dihidrato	111 (2) 147 (2)
Sulfato de magnesio heptahidrato anhidro	246,5 (2) 120,4 (2)
Cloruro de magnesio anhidro hexahidrato	95,21 (2) 203,3 (2)

Signos vitales normales

Temperatura (rectal): las temperaturas bajo condiciones normales fluctúan durante el curso del día. Los siguientes factores pueden aumentar la temperatura corporal: momento del día (tarde), ingesta de alimentos, actividad muscular, aproximación del estro, durante la gestación, elevadas temperaturas ambientales. Los siguientes hechos pueden disminuir la temperatura corporal: ingesta de grandes cantidades de líquidos fríos, momento del día (mañana) y bajas temperaturas atmosféricas.

Temperatura	Celsius (°C)	Fahrenheit (°F)
Bovinos		
Hasta 1 año de vida	38,6-39,4	101,5-103,5
Más de 1 año	37,8-39,2	0,100-102,5
Felinos	37,8-39,5	0,100-103,1
Caninos	37,5-39,2	99,5-102,5
Hurones	37,8-39,2	100-102,5
Cabras	38,5-40,2	101,3-104,5
Equinos		
Adultos	37,2-38,5	99-101,3
Potrillos	37,5-39,3	99,5-102,7
Conejos	38,5-39,3	100,4-105
Ovinos	38,5-40	101,3-104
Porcinos		
Lechoncitos	38,9-40	102-104
Adultos	37,8-38,9	100-102

Frecuencias de pulso (en reposo y en salud) en latidos por minuto. Los pulsos para los animales muy jóvenes, por lo usual, están en los rangos superiores y para los añosos en los inferiores de los valores listados.

altas que las razas grandes.

Frecuencias de pulso	Latidos por minuto	
Bovinos	TO DUING TO THE	
Terneros	100-120	
Adultos	55-80	
Felinos		
Jóvenes	130-140	
Adultos	100-120	
Caninos		
Jóvenes	110-120	
Adultos (razas grandes)	80-120	
Hurones	300	
Cabras	70-120	
Equinos		
Adultos	28-40	
3 meses-2 años	40-80	
Potrillos hasta 3 meses	64-128	
Conejos	120-150	
Ovinos	66-115	
Porcinos		
Jóvenes	100-130	
Adultos	60-90	

Frecuencias respiratorias (en reposo y en salud), respiraciones por minuto

Frecuencias respiratorias	Respiraciones por minuto
Bovinos	-198
Jóvenes	15-40
Adultos	10-30
Felinos	20-30
Caninos	15-30
Hurones	33-36
Equinos	10-14
Porcinos	8-18
Conejos	50-60
Ovinos/Cabras	10-30

Períodos de estro y gestación en caninos y felinos

	Caninos	Felinos
Edad de primer estro	7-9 meses	4-12 meses
Ciclo estral en animales no apareados	Media = 7 meses Rango = cada 5-8 meses	Cada 4-30 días (14-19 días) si el fotoperíodo es constante
Duración del período estral	7-42 días (proestro + estro)	2-19 días
Primer celo posparto	Véase ciclo estral; la gestación no modifica el intervalo	7-9 días
Período gestacional	Media = 63 días Rango = 58-71 días	Media = 63 días Rango = 58-70 días
Tamaño de camada	8-12 razas grandes 6-10 razas medianas 2-4 razas pequeñas	4-6
Período de lactación	3-6 semanas	3-6 semanas

Conversión de unidades químicas convencionales a unidades SI

El Sistema Internacional de Unidades (SI) fue recomendado para empleo en las profesiones de la salud por la Asamblea Mundial de la Salud en 1977. Lentamente está siendo adoptado en Estados Unidos, y muchas revistas ahora demandan su utilización. La siguiente es una tabla abreviada de los valores de conversión para algunos de los parámetros más comunes que ahora pueden ser referidos en unidades SI.

18	Unidades químicas a unidades SI
Albúmina	g/dl x 10 = g/L
Amoníaco	μg/dl x 0,5872 = μmol/L
Bilirrubina	mg/dl x 17,10 = μmol/L
Calcio	mg/dl x 0,2495 = mmol/L
Colesterol	mg/dl x 0,02586 = mmol/L

Presión de dióxido de carbono, pCO ₂	mm Hg x 0,1333 = kPa
Creatinina	mg/dl x 88,4 = μmol/L
Glucosa	mg/dl x 0,05551 = mmol/L
Lactato	mg/dl x 0,111 = mmol/L
Magnesio	mg/dl x 0,4114 = mmol/L
Presión de oxígeno, pO ₂	mm Hg x 0,1333 = kPa
Fósforo	mg/dl x 0,3229 = mmol/L
Proteína	g/dl x 10 = g/L
Nitrógeno ureico	mg/dl x 0,7140 = mmol/L
Amilasa	UI/L = U/L
AST (GOT)	UI/L = U/L
ALT (GPT)	UI/L = U/L
Lipasa	UI/L = U/L
Fosfatasa alcalina	UI/L = U/L
SDH (Sorbitol)	UI/L = U/L

El bicarbonato, cloruro, CO2 (total), potasio y sodio no requieren conversión de unidades convencionales a unidades SI.

Rangos de referencia en pruebas de laboratorio

Nota: los siguientes rangos de referencia son sólo una guía general; véanse los rangos normales establecidos por su laboratorio de referencia.

Química: caninos, felinos, bovinos y equinos

Los valores corresponden al Marshfield Clinic Laboratories, Veterinary Diagnostic Service (2007)

Prueba	Unidades	Canino	Felino	Bovino	Equino
glucosa	mg/dl	75-45	56-153	50-79	52-121
AST (GOT)	U/L	13-81	14-54	57-108	156-597
ALT (GPT)	U/L	14-151	26-128	11-47	3-60
fosfatasa alcalina	U/L	13-289	14-102	26-78	86-262
bilirrubina total	mg/dL	0,1-0,5	0-0,2	0,1-0,4	0,4-3,3
colesterol	mg/dL	98-300	71-218	112-331	59-125
proteínas totales	g/dL	5-8,3	5,9-8,4	6,3-8,5	5,2-8,2
albúmina	g/dL	2,6-4	2,3-3,9	3,2-4,3	2,8-3,8
nitrógeno ureico	mg/dL	8-30	18-36	8-22	9-27
creatinina	mg/dL	0,5-2	0,6-2	0,6-1,4	0,4-1,9
fósforo	mg/dL	2,5-7,9	2,7-7,5	4,4-9,2	1,7-5,8
calcio	mg/dL	8,7-12	8,7-11,7	7,9-10,5	10,2-13,4
sodio	mmol/L	141-159	146-160	140-151	130-144
potasio	mmol/L	3,4-5,6	3,3-5,4	3,7-5,6	2,9-5,6
cloruro	mmol/L	100-118	110-123	100-109	92-107
bicarbonato	mmol/L	16-31	15-24	22-29	21-33
CK	U/L	50-554	55-688	50-271	96-620
GGT	U/L	3-19	0-5	12-30	5-51
magnesio	mg/dL	1,5-3,4	2-2,8	1,8-2,9	1,6-2,3
amilasa	U/L	268-1653	422-1328	*	1-10
lipasa -	U/L	81-696	8-289	*	14-50
SDH	U/L	0,7-20	0-10,9	12,2-46	2,7-8,3
LDH	U/L	19-396	52-331	806-1250	151-776
triglicéridos	mg/dL	18-248	17-133	*	10-61
T ₄	μg/dL	0,8-4	1,9-4,8	2,8-7	2,5-4,8
ácidos biliares (en ayuno)	µmol/L	0-12	0-5	0-12	4,6-13,3
ácidos biliares (posprandial)	μmol/L	0-25	5-15	0-12	*
fructosamina	μmol/L	181-400	172-370	*	232-365
hierro	μg/dL	46-214	50-141	*	89-262
beta-hidroxibutirato	mg/dL	0,7-3,2	0,1-4,6	0,4-8,8	*
ácido úrico	mg/dL	0,1-1,4	0-0,5	0,6-1,7	0,1-0,6
bilirrubina directa	mg/dL	0,0-0,2	0-0,2	0-0,2	0-0,1

^{*} no hay un rango normal establecido por este laboratorio

Hematología: caninos, felinos, bovinos y equinos

Los valores corresponden al Marshfield Clinic Laboratories, Veterinary Diag

Unidades	Canino	Felino	Bovino	Equino
x 10 ⁶ /μL	4,48-8,53	5,8-11	5-10	5,63-12,09
g/dL	10,5-20,1	8,6-16	8-15	9,8-17,1
%	33,6-58,7	28-47	24-46	27-47,5
fL	63-78,3	37,7-50	40-60	33,5-55,8
pg	15,3-39,2	12,3-17,2	11-17	12,2-19,3
g/dL	30,8-35,9	31,1-36	30-36	32,4-37,4
%	13,4-18,1	17-24	26-30	20,6-29
	x 10 ⁶ /µL g/dL % fL pg g/dL	x 10 ⁶ /μL 4,48-8,53 g/dL 10,5-20,1 % 33,6-58,7 fL 63-78,3 pg 15,3-39,2 g/dL 30,8-35,9	x 10 ⁶ /μL 4,48-8,53 5,8-11 g/dL 10,5-20,1 8,6-16 % 33,6-58,7 28-47 fL 63-78,3 37,7-50 pg 15,3-39,2 12,3-17,2 g/dL 30,8-35,9 31,1-36	x 10 ⁶ /μL 4,48-8,53 5,8-11 5-10 g/dL 10,5-20,1 8,6-16 8-15 % 33,6-58,7 28-47 24-46 fL 63-78,3 37,7-50 40-60 pg 15,3-39,2 12,3-17,2 11-17 g/dL 30,8-35,9 31,1-36 30-36

Prueba	Unidades	Canino	Felino	Bovino	Equino
recuento plaquetario	x 10³/μL	110-460	160-660	230-690	95-285
recuento leucocitario	x 10 ³ /μL	4-17,6	3,7-20,5	4-12	4,1-14,3
número absolutos de neutrófilos segmentados	x 10 ³ /μL	2,5-14,3	1,3-15,7	0,6-4	1,7-10,4
número absoluto de neutrófilos en banda	x 10 ³ /μL	0-0,2	0-0,5	0-0,12	0-0,1
número absoluto de linfocitos	x 10 ³ /μL	0,3-3,9	1-7,9	2,5-7,5	0,6-6,7
número absoluto de eosinófilos	x 10 ³ /μL	0-1,3	0,1-2	0-2,4	0-0,5
número absoluto de basófilos	x 10 ³ /μL	0-0,1	0-0,1	0-0,2	0-0,2

Coagulación: caninos, felinos, bovinos y equinos Los valores corresponden al Marshfield Clinic Laboratories, Veterinary Diagnostic Service (2007)

Prueba	Unidades	Canino	Felino	Bovino	Equino
antitrombina III	%	84-128	87-143	*	*
tiempo de tromboplastina parcial activado	segundos	9,1-15,6	9,9-23,4	21,3-35,8	33-55
dímero D	μg/mL	0-0,4	0-0,4	*	*
productos de la fragmentación de la fibrina	μg/mL	0-4	0-4	*	*
fibrinógeno, semicuantitativo	mg/mL	*	*	300-700	100-400
PIVKA	segundos	12-18	19-33	*	17-23
tiempo de protrombina	segundos	5,4-8,8	7,2-12,5	16,8-20,7	9,1-12,6

^{*}no hay un rango normal establecido por el laboratorio

Análisis de orina: caninos y felinos

Prueba	Unidades	Canino	Felino
densidad		1,001-1,070	1,001-1,080
pH		5,5-7,5	5,5-7,5
volumen	ml/kg/día	24-41	22-30
osmolalidad		500-1200; 50 mínimo; 2400 máximo	50 mínimo; 3000 máximo
sedimento: eritrocitos (por campo de gran aumento)		0-5	0-5
sedimento: leucocitos (por campo de gran aumento)		0-5	0-5
sedimento: cilindros (por campo de gran aumento)	X	0	0
glucosa/cetonas		0	0
bilirrubina		0-traza	0
calcio	mEq/L	2-10	
creatinina	mg/dL	100-300	110-280
cloruro	mEq/L	0-400	
magnesio	mg/kg/24 horas	1,7-3	3
fósforo	mEq/L	50-180	
potasio	mEq/L	20-120	
sodio	mEq/L	20-165	
nitrógeno ureico	mg/kg/24 horas	140-2302	374-1872

Líquido cefalorraquídeo: caninos y felinos

Prueba	Unidades	Canino	Felino
presión	mm de agua	<170	<100
densidad		1,005-1,007	1,005-1,007
linfocitos	por μL	<5	<5
prueba de Pandy (globulinas)		negtraza	neg.
proteínas	mg/dL	<25	<25
CK	UI/L	9-28	

Hurones: macho albino

Los valores corresponden al Marshfield Clinic Laboratories, Veterinary Diagnostic Service (2007). Adaptado de Biology and Disease of the Ferret, por James G. Fox

Prueba	Unidades	Rango
recuento leucocitario	10¾μL	4,4-19,1
recuento eritrocitario	x 10%μL	7,3-12,18
hemoglobina	g/DI	16,3-18,2
hematócrito	%	44-61
recuento plaquetario	10¾μL	297-730
neutrófilos segmentados	%	11-82
linfocitos	%	12-54
monocitos	%	0-9
eosinófilos	%	0-7
basófilos	%	0-2
glucemia	mg/dL	94-207
AST	U/L	28-120
fosfatasa alcalina	U/L	9-84
bilirrubina total	mg/dL	<1
colesterol	mg/dL	64-296
proteínas totales	g/dL	5,1-7,4
albúmina	g/dL	2,6-3,8
nitrógeno ureico	mg/dL	10-45
creatinina	mg/dL	0,4-0,9
fosfatasa	mg/dL	4-9,1
calcio	mg/dL	8-11,8
sodio	mEq/L	137-162
potasio	mEq/L	4,5-7,7
cloro	mEq/L	106-125

Conejos: hembra blanca de Nueva Zelanda

Los valores corresponden al Marshfield Clinic Laboratories, Veterinary Diagnostic Service (2007). Adaptado de Animal Models in Toxicology, por GAD y Chengelis

Prueba	Unidades	Rango
recuento leucocitario	10³/μL	4-13
recuento eritrocitario	x 10 ⁶ /μL	5-7,2
hemoglobina	g/dL	10,5-15
hematócrito	%	32-45
volumen corpuscular medio	fL	55-70
hemoglobina corpuscular media	pg	19-23
concentración de hemoglobina corpuscular media	%	30-35
recuento plaquetario	x 10 ³ /μL	300-750
neutrófilos	x 10³/μL	1-6
linfocitos	x 10 ³ /μL	2-9
monocitos	x 10 ³ /μL	0-05
eosinófilos	x 10 ³ /μL	0-0,4
basófilos	x 10 ³ /μL	0-1
glucemia	mg/dL	100-190
AST	UL	15-45
fosfatasa alcalina	UL	40-140

Prueba	Unidades	Rango
ALT	U/L	15-50
bilirrubina total	mg/dL	0,1-0,5
colesterol	mg/dL	30-100
proteínas totales	g/dL	5,2-7,5
albúmina	g/dL	3,5-5,5
nitrógeno ureico sanguíneo	mg/dL	11-25
creatinina	mg/dL	0,9-1,7
fósforo	mg/dL	2-9
calcio	mg/dL	12,5-15,5
sodio	mEq/L	133-150
potasio	mEq/L	3,5-6
cloro	mEq/L	96-106
triglicéridos	mg/dL	30-180
GGT	U/L	0-10

Aves: papagayos

Los valores corresponden al Marshfield Clinic Laboratories, Veterinary Diagnostic Service (2007)

Prueba	Unidades	Rango
glucemia	mg/dL	136-464
AST	U/L	70-316
GGT	U/L	2-21
fosfatasa alcalina	U/L	22-233
LDH	U/L	19-178
colesterol	mg/dL	102-386
proteínas totales	g/dL	3,3-4,9
fósforo	mg/dL	2,1-11,2
calcio	mg/dL	8,9-11,7
sodio	mmol/L	144-163
potasio	mmol/L	2,1-5
cloro	mmol/L	113-120
bicarbonato	mmol/L	23-27
ácido úrico	mg/dL	2,9-10,4
brecha aniónica	mmol/L	12,7-19,6

Aves: loro africano gris

Los valores corresponden al Marshfield Clinic Laboratories, Veterinary Diagnostic Service (2007)

Prueba	Unidades	Rango 185-294	
glucemia	mg/dL		
AST	U/L	78-149	
colesterol	mg/dL	179-417	
proteínas totales	g/dL	3,1-4,4	
fósforo	mg/dL	3,2-5,4	
calcio	mg/dL	8,4-10,4	
sodio	mmol/L	156-164	
potasio	mmol/L	2,9-4,6	
cloro	mmol/L	118-127	
bicarbonato	mmol/L	8-14	
ácido úrico	mg/dL	3,4-10,8	
brecha aniónica	mmol/L	24,2-37	

Hematología:	ovinos	canringe	W I	norcinos
nematuruma.	UVIIIUS.	Laurinus	VI	701611109

Pruebas	Unidades	Ovinos	Caprinos	Porcinos
Volumen celular aglomerado	%	27-45	22-38	32-50
hemoglobina	g/dL	9-15	8-12	10-16
recuento eritrocitario	x 10 ⁶ /μL	9-15	8-18	5-8
recuento leucocitario	x 10 ³ /μL	4-12	4-13	11-22
proteínas totales	g/dL	6-7,5	6-7,5	6-8
volumen corpuscular medio	fL	28-40	16-25	50-68
hemoglobina corpuscular media	pg	8-12	5,2-8	17-21
concentración de hemoglobina corpuscular media	g/dL	31-34	30-36	30-34
reticulocitos	%	0	0	0-1
diámetro eritrocitario	micrones	3,2-6	2,5-3,9	4-8
vida eritrocitaria	días	140-150	125	75-98
relación mieloide:eritroide		0,77-1,68:10	0,69:10	1,77-0,52:10
plaquetas	x 10 ³ /μL	250-750	300-600	325-715
índice ictérico		G 1846	< 5 Unidades	2-5
fibrinógeno	mg/dL	100-500	100-400	1-500
recuento leucocitario diferencial	Recuento absoluto/µL (% del total)			
en banda segmentados	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	raro 400-6000 (10-50)	raro 1200-6250 (30-48)	0-900 (0-4) 3100-10350 (28-47)
linfocitos monocitos eosinófilos		1600-9000 (40-75) 0-750 (0-6) 0-1200 (0-10)	2000-9100 (50-70) 0-550 (0-4) 50-1050 (1-8)	1550-13650 (39-62) 200-2200 (2-10) 50-2400 (0,5-11)
basófilos		0-350 (0-3)	0-150 (0-1)	0-450 (0-2)
coagulación (en segundos)				
tiempo de protrombina tiempo de tromboplastina		13,5-15,9 27,9-40,7		
tiempo de trombina		4,8-8		

Química: ovinos, caprinos y porcinos

Pruebas	Unidades	Ovinos	Caprinos	Porcinos
nitrógeno ureico sanguíneo	mg/dL	8-20	13-28	8-24
sodio (Na+)	mEq/L	139-152	135-154	135-150
potasio (K+)	mEq/L	3,9-5,4	4,6-9,8	7,8-10,9
cloruro (CI)	mEq/L	95-103	105-120	94-106
glucosa	g/dL	42-76	60-100	65-95
calcio total	mg/dL	11,5-12,8	8,6-10,6	10,2-11,9
creatinina	mg/dL	1-2,7	0,9-1,8	1-3
fósforo	mg/dL	5-7,3	4,2-9,8	7,8-10,9
fosfatasa alcalina	U/L	68-387	9-131	9-20
bilirrubina total	mg/dL	0,14-0,32	0-0,9	0-0,7
creatina cinasa (CK)	UI/L	42-62	< 38	
gamma GT	U/L	25-59	24-39	
proteínas totales	g/dL	6-7,9	6,4-7,8	7,4
albúmina	g/dL	2,4-3	2-4,4	3,4
SDH	U/L	5,8-27,9	14-23,6	

Números telefónicos/Websites

Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine (FDA-CVM)

Para informar efectos adversos sobre agentes farmaceúticos, etc.: 888-332-8387 (888-FDA-VETS); después de hora, dejar mensaje grabado. También puede reportarlo en línea: www.fda.gov/cvm/

U.S. Department of Agriculture (USDA)

Para efectos adversos sobre biológicos comunicarse al: 800-752-6255. También puede reportarlo en línea: www.aphis.usda.gov/animal_health/vet_biologics/

U.S. Environmental Protection Agency (EPA)

La mayoría de los productos de uso tópico para el control de ectoparásitos y de insectos en animales son regulados por la Environmental Protection Agency (EPA) bajo la Federal Insecticide Fungicide and Rodenticide Act. EPA: 800-858-7378

Food Animal Residue Avoidance Databank (FARAD)

1-888-USFARAD (1-888-873-2723)

www.farad.org

farad@ncsu.edu

Nota: el apoyo gubernamental a la FARAD ha sido esporádico y el servicio podría estar interrumpido

Drug Enforcement Administration (DEA)

Para registrar información: 800-882-9539 www.deadiversion.usdoj.gov/

Centros de toxicología

ASPCA Animal Poison Control Center

1-888-426-4435

www.apcc.aspca.org

Puede aplicarse un honorario de consulta a la tarjeta de crédito

Pet Poison HELPLINE

1-800-213-6680

www.petpoisonhelpline.com

Puede aplicarse un honorario de consulta a la tarjeta de crédito

Angell Poison Control Hotline

1-877-2ANGELL

Puede aplicarse un honorario de consulta a la tarjeta de cré-

Hay muchos centros de toxicología regionales que pueden brindar asistencia a las intoxicaciones animales; consúltese a nivel local para obtener más información

Bancos de sangre de animales

Animal Blood Bank

1-800-243-5759

www.animalbloodbank.com

Canadian Animal Blood Bank Inc.

AB71 - 2055 Notre Dame Ave

Winnipeg, MB R3H OJ9 Canadá

Tel.: 204-632-2856 Fax: 204-632-4859

Email: shaig@rrc.mb.ca o bjknight@rrc.mb.ca

Eastern Veterinary Blood Bank

844 Ritchie Highway, Suite 204

Severna Park, MD 21146

(410) 384-9441 - Línea de atención al cliente

(800) 949-EVBB (3822) - Línea de clientes y donantes

(410) 224-BANK (2265) - Línea de donantes

www.evbb.com

Hemopet

11330 Markon Drive

Garden Grove, CA 92841

Tel.: (714) 891-2022

FAX: (714) 891-2123

www.hemopet.com

LifeStream Animal Blood Bank Inc.

2630 Burbrook Rd.

Kingston, ON K7L 4V4 Canadá

Tel.: 1-866-696-0099 - Fax: 613-531-0732

www.animalbloodbank.ca

Midwest Animal Blood Services, Inc.

4983 Bird Drive

Stockbridge, Michigan 49285

Línea gratuita: 877-517-MABS

Oficina: 517-851-8244

Fax: 517-851-7762

www.midwestabs.com

Penn Animal Blood Bank (PABB)

Tel.: 215-573-PABB

Sun States Animal Blood Bank

2827 NE 6th Ave

Wilton Manors, FL 33334

Tel.: 954-630-2231

Fax: 954-630-3120

www.sunstates.org/

The Animal Blood Bank at The Ohio State University

Veterinary Teaching Hospital

614-292-3551

The Pet Blood Bank

Tel.: 800-906-7059

Fax: 512-267-8860

email: info@CanineBloodBank.com

www.pettransfusion.com

The Veterinarians' Blood Bank

3849 S. State Road 135, Vallonia, IN 47281

Tel.: 1-877-838-8533 - Fax: 812-358-0083

Website: www.vetbloodbank.com

Email: info@vetbloodbank.com

Fabricantes/Proveedores farmaceúticos veterinarios

3M Animal Care Products

3M Center Building 275-5W-05 St. Paul, MN 55144-1000 Tel.: 800-848-0829 Pedidos: 800-635-5677 Información técnica: 800-848-0829

Fax: 651-733-9151

Website: www.3M.com/animalcare

Abbott Laboratories

200 Abbott Park Road Abbott Park, IL 60064-6375 Tel.: 888-299-7416 Pedidos: 888-299-7416 Información técnica: 888-299-7416

Fax: 847-938-0659

Website: www.abbottanimalhealth.com

Agri Laboratories LTD

20927 State Route K, P.O. Box 3103 (64503) St. Joseph, MO 64505 Tel.: 816-233-9533 Pedidos: 800-542-8916 Website: www.agrilabs.com

Alpharma Inc. Animal Health Division

Grande Commons, 440 Highway 22 East Bridgewater, NJ 08807 Pedidos: 800-221-5398 Fax: 908-566-4131 Conmutador: 908-566-3800 Información técnica: 908-566-3860 Website: www.alpharma.com Email: sandy.flick@alpharma.com

American Animal Health, Inc.

1401 Joel East Road, Fort Worth, Tx, 76140 Tel.: 817-293-6363 Pedidos: 800-272-8338 Fax: 817-293-7711 Website: www.aahinc.com

Aspen Veterinary Resources Ltd.

3155 Heartland Drive Liberty, MO 64068 Tel.: 816-415-4324 Fax: 816-415-4314

Bayer HealthCare LLC, Animal Health Division

P.O. Box 390 Shawnee Mission, KS 66201-0390 Tel.: 800-633-3796 Atención al cliente Fax: 800-344-4219 Website: http://www.bayer-ah.com

Bimeda, Inc., Div. Cross Vetpharm Group, Ltd.

One Tower Lane-Suite 2250 Oakbrook Terrace, IL 60181 Tel.: 630-928-0361 Fax: 630-928-0362 Website: www.bimeda.com Email: sales@bimedaus.com

Biomedica Laboratories Inc.

#2-3006 Boys Rd., Duncan, BC V9L 6W4 Tel.: 250-746-9397 Llamada gratuita: 866-334-2463 Fax: 250-746-3966 Website: www.BiomedicaLabs.com

Bioniche Animal Health USA, Inc.

1551 Jennings Mill Rd., Suite 3200A Bogart, GA 30622 Tel.: 706-549-4503 Pedidos: 888-549-4503 Fax: 706-548-0659 Website: www.bioniche.com Email: vet.usa@bioniche.com

Biopure Corporation

11 Hurley Street Cambridge, MA, 02141 Tel.: 617-234-6500 Servicio técnico: 888-400-0030 Atención al cliente: 888-337-0929 Fax: 617-234-6517 Website: www.biopure.com

Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.

2621 North Belt Highway St. Joseph, MO 64506-2002 Tel.: 800-325-9167 Fax: 816-236-2717 Website: www.bi-vetmedica.com Email: info@productionvalues.us

Butler Animal Health Supply, LLC.

5600 Blazer Parkway

Dublin, OH 43017-7545

Tel.: 614-761-9095 Llamada gratuita: 800-848-5983 Conmutador/Corp. Pedidos: 800-551-3861 Fax: 614-761-1045 Website: http://www.AccessButler.com

Delmont Laboratories, Inc.

715 Harvard Avenue, P.O. Box 269 Swarthmore, PA 19081-0269 Tel.: 610-543-2747 Pedidos: 800-562-5541 Fax: 610-543-6298 Catálogo: 800-562-5541 Información sobre dermatología veterinaria: Dr. Patrick Breen 888-417-9379 Website: www.delmontlabs.info Email: splvet@delmont.com

Dermapet

8909 Iverleigh Court Potomac, MD 20854 Tel.: 301-983-8387 Pedidos: 800-755-4738 Fax: 301-365-0191 Website: www.dermapet.com Email: dermapet@aol.com

Durvet, Inc.

P.O. Box 279,100 S.E. Magellan Drive Blue Springs, MO 64014 Tel.: 816-229-9101 Pedidos: 800-821-5570 Fax: 816-224-3080 Website: www.durvet.com Email: info@durvet.com

DVM Formula (A division of Bomac Vets Plus, Inc.)

102 Third Avenue East Knapp, WI 54749 Tel.: 715-665-2118 Pedidos: 800-468-3877 Fax: 715-665-2401 Website: www. dvmformula.com Email: productinfo@dvmformula.com

Elanco Animal Health A Division of Eli Lilly & Co.

2001 W.Main Street Greenfield, IN 46160 Conmutador: 317-433-4800 Atención al cliente: 317-276-1262 Servicio técnico: 800-428-4441 Fax: 317-277-4755 Website: www.elanco.com Email: http://elanco@elanco.com

Eli Lilly and Company

2001 W. Main Street, P.O. Box 708 Greenfield, IN 46140 Tel.: 888-545-5973 Fax: 317-422-0753 Website: www.reconcile.com

First Priority, Inc.

1590 Todd Farm Drive Elgin, IL 60123-1146 Tel.: 847-289-1600 Pedidos: 800-650-4899 Fax: 847-289-1223 Website: www.prioritycare.com Email: custsvc@prioritycare.com

Fleming Laboratories, Inc.

P.O. Box 34384 Charlotte, NC 28234 Tel.: 704-372-5613 Fax: 704-343-9357 Email: flemingg@cetlink.net

Fort Dodge Animal Health

800-5th Street N.W., P.O. Box 518 Fort Dodge, IA 50501

Tel.: 515-955-4600 Fax: 515-302-2693

Pedidos Tel.: 800-685-5656 Pedidos Fax: 800-846-8626

Pedidos Email: fdorder@FDAH.com Atención al profesional: 800-533-8536 Website: www.wyeth.com/divisions/

for dodge.asp

G. C. Hanford Manufacturing Company

304 Oneida St, P.O. Box 1017 Syracuse, NY 13201-1017 Tel.: 315-476-7418 Pedidos: 800-234-4263 Fax: 315-476-7434 Información técnica: 888-23USVET Website: www.hanford.com

Greer Laboratories, Inc.

P.O. Box 800, 639 Nuway Circle Lenoir, NC 28645 Tel.: 877-777-1080 Llamada gratuita Fax: 877-777-1090 Website: www.greerlabs.com Email: veterinary@greerlabs.com

Halocarbon Laboratories Corporation

887 Kinderkamack Road, P.O. Box 661 River Edge.NJ 07661 Tel.: 201-262-8899 Pedidos: 800-338-5803 Fax: 201-262-0019 Website: www.halocarbon.com Email: http:// phaines@halocarbon.com

Happy Jack, Inc.

P.O. Box 475,2122 Highway 258 South, Snow Hill, NC, 28580 Tel.: 252-747-2911 Pedidos: 800-326-5225 Fax: 252-747-4111 Website: www.happyjackinc.com Email: happyjack@happyjackinc.com

Hartz Mountain Corporation

400 Plaza Drive Secaucus, NJ 07094-3688 Tel.: 201-271-4800 Información técnica: 800-275-1414 Fax: 201-271-0357 Website: www.hartz.com

Heska Corporation

3760 Rocky Mountain Avenue Loveland, CO 80538 Tel.: 970-493-7272 Fax: 970-619-3008 Información/Pedidos: 800-GO-HESKA Website: www.heska.com

IDEXX Laboratories, Inc.

One Idexx Drive

Email: market@heska.com

Westbrook, ME 04092 Tel.: 207-856-0300 Fax: 207-856-0345 Diagnóstico de mascotas/Pedidos: 800-248-2483 Diagnóstico de Aves/Ganado: 800-548-

9997 Pedidos Aves/Ganado: 800-943-3999 Website: www.idexx.com Email: webmaster@idexx.com

IDEXX Pharmaceuticals, Inc.

Una subsidiaria de Idexx Laboratories, Inc. 4249-105 Piedmont Parkway Greensboro, NC 27410 Tel.: 336-8340-6500 Pedidos: 800-374-8006 Fax: 336-834-6502 Website: www.idexx.com

Intervet Inc.

29160 Intervet Lane, Box 318, Millsboro, DE 19966-0318 Tel.: 800-992-8051 Atención al cliente: 800-441-8272 Website: www.intervetusa.com Email: Information.USA@intervet.com

IVX Animal Health, Inc. (DVM)

3915 S. 48th St. Terrace St. Joseph, MO 64503 Tel.: 800-759-3664 Fax: 816-676-6878 Websites: www.DVMPharmaceuticals.com www.psiqv.com

Jazz Pharrnaceuticals, Inc.

3180 Porter Drive Palo Alto, CA, 94304 Servicio técnico: 888-867-7426 Pedidos: 800-359-4304

Lloyd Laboratories

604 West Thomas Avenue, P.O. Box 130 Shenandoah, IA 51601 Tel.: 712-246-4000 Pedidos: 800-831-0004 Fax: 712-246-5245 Website: www.lloydinc.com Email: info@lloydinc.com

Luitpold Pharmaceuticals, Inc., Animal Health Division

One Luitpold Drive, P.O. Box 9001 Shirley, NY 11967 Tel.: 631-924-4000 Pedidos: 800-458-0163 Fax: 631-205-2125 Website: www.adequan.com

Macleod Pharmaceuticals, Inc.

2600 Canton Court, Suite C Fort Collins, CO 80525 Tel.: 970-482-7254 Fax: 970-482-7454 Website: www.macleodpharma.com Email: sales@macleodpharma.com

Med-Pharmex, Inc.

2727 Thompson Creek Road Pomona, CA 91767-1861 Tel.: 909-593-7875 Fax: 909-593-7862 Website: www.med-pharmex.com Email: medpharmex@aol.com

Merial Ltd

3239 Satellite Blvd Duluth, GA 30096 Tel.: 888-637-4251 Website: www.merial.com

Merial Select, Inc.

P.O. Drawer 2497 Gainesville, GA 30503 Tel.: 770-536-8787 Pedidos: 770-536-8787 Fax: 770-534-8558

Modern Veterinary Therapeutics, LLC

1550 Madruga Avenue, Suite 329 Coral Cables, FL 3146 Tel.: 305-699-4150 Fax: 305-232-6645 Website: www.modernveterinarytherapeutics.com Email: info@modernveterinarythera-

Monsanto Company

peutics.com

800 N. Lindbergh Blvd., Mail Code B2SC St. Louis, MO 63167 Tel.: 314-694-1000 Pedidos: 800-233-2999

Website: www.monsanto.com/dairy/

Neogen Corporation

944 Nandino Blvd., Lexington, KY, 40511-1205

Tel.: 859-254-1221 Pedidos: 800-525-2022 Fax: 859-255-5532

Website: www.neogen.com Email: inform@neogen.com

Novartis Animal Health Us, Inc.

3200 Northline Ave., Suite 300, Greensboro, NC, 27408 Atención al cliente: 800-332-2761 Atención al profesional: 800-637-0281

Fax: 336-387-1168

Website: http://www.ah.novartis.com

Nutramax Laboratories, Inc.

2208 Lakeside Blvd. Edgewood, MD, 21040 Tel.: 410-776-4000

Llamada gratuita: 800-925-5187

Fax: 410-776-4009

Website: www.nutramaxlabs.com

Pala-Tech Laboratories, Inc.

20633 Kaftan Court Lakeville, MN 55044 Tel.: 952-985-0746

Llamada gratuita: 888-337-2446

Fax: 952-985-7735

Website: www.palatech.com Email: info@palatech.com

Pennfield Animal Health

14040 Industrial Road Omaha, NE 68144 Tel.: 402-330-6000 Pedidos: 800-832-8303 Fax: 402-330-6004

Información técnica: 402-330-6000

PetAg, Inc.

255 - Keyes Avenue Hafnpshire, IL 60140 Tel.: 847-683-2288 Fax: 847-683-2003 Atención al cliente: 800-323-6878 Servicio técnico: 800-323-0877 Website: www.petag.com Email: techservice@petag.com

Pfizer Inc. Pfizer Animal Health

235 E. 42nd St. New York, NY, 10017 Tel.: 269-833-4000

Atención al cliente: 800-733-5500 y

800-793-0596

Investigaciones médicas veterinarias y soporte de producto: 800-366-5288 Servicio técnico (USA): 800-366-5288

Website: www.pfizerah.com

Pharmacia & Upjohn Company

Distribuido por Pfizer Inc. 235 E. 42nd St. New York, NY 10017 Tel.: 269-833-4000 Atención al cliente; 800-733-5500 y 800-793-0596

Investigaciones médicas veterinarias y soporte de producto: 800-366-5288 Servicio técnico (USA): 800-366-5288 Website: www.pfizerah.com

Pharmaderm Animal Health

60 Baylis Road, P.O. Box 2006 Melville, NY 11747-0103 Tel.: 631-454-7677 Pedidos: 800-432-6673 Fax: 631-420-1572

Website: www.pharmadermah.com Email: Trice@altanainc.com

Phibro Animal Health

65 Challenger Road, Piso 3 Ridgefield Park, NJ 07660 Tel.: 201-329-7300 Atención al cliente: 888-403-0074 Fax: 201-329-7070 Website: www.phibroah.com

Phoenix Pharmaceutical, Inc.

1302 South 59 Street St. Joseph, MO 64507 Tel.: 816-364-5777 Pedidos: 800-759-3644 Fax: 816-364-4969 Website: www.phoenixpharm.com Email: dkorell@phoenixpharm.com

PRN Pharmacal

8809 Ely Road
Pensacola, FL 32514
Tel.: 850-476-9462
Pedidos: 800-874-9764
Fax: 850-476-7087
Website: www.prnpharmacal.com
Email: gcushing@prnpharmacal.com

Q.A. Laboratories

404 Admiral Blvd. Kansas City, MO 64106 Tel.: 816-421-8081 Fax: 816-421-6572

RX Veterinary Products

4869 East Raines Road Memphis, TN 38175 Tel.: 901-366-4442

Schering-Plough Animal Health Corporation

556 Morris Ave. Summit, NJ 07901 Tel.: 908-629-3490 Pedidos: 800-648-2118 Fax: 908-629-3306

Atención al cliente: 800-521-5767 Website: www.sp-animalhealth.com

Sergeant's Pet Care Products, Inc.

P.O. Box 540399 Omaha, NE 68154-0399 Tel.: 402-938-7000 Reclamos: Gerente de regulaciones: 402-938-7065 Fax: 402-938-7165 Atención al cliente: 800-224-7387 Website: www.sergeants.com

Sparhawk Laboratories, Inc.

12340 Santa Fe Trail Drive Lenexa, KS 66215 Tel.: 913-888-7500 Pedidos: 800-255-6368 Fax: 913-888-6741

Tomlyn Products

División de Vetoquinol USA, Inc. P.O. Box 685, 101 Lincoln Ave. Buena, NJ 08310 Tel.: 856-697-5115 Atención al cliente: 800-267-5707 Fax: 856-697-7465 Email: info@tomlyn.com

V.E.T. Pharmaceuticals, Inc.

312 Axminister Dr. Fenton, MO 63026 Tel.: 866-838-1995 Fax: 636-343-1996 Website: www.vet-pharmaceutical.com

Vedco, Inc

5503 Corporate Dr. St. Joseph, MO 64507 Tel.: 816-238-8840 Llamada gratuita: 888-708-3326 Fax: 816-238-1837 Website: www.vedco.com/dvmonly/

Vet One

Distribuido por MWI Veterinary Supply 651 S. Stratford Drive, Suite 100 Meridian, ID 83642 Atención al cliente: 888-694-8381 Llamada gratuita: 800-824-3703 Website: www.mwivet.com

Vet Solutions

Una división de Vetoquinol USA 4250 N. Sylvania Ave. Fort Worth, TX 76137 Tel.: 817-529-7500 Pedidos: 800-285-0508 Fax: 817-529-7506

Website: www.vetsolutions.com

Vet Tek, Inc.

P.O. Box 279, 100 S.E. Magellan Drive Blue Springs, MO 64014 Tel.: 816-229-9101 Pedidos: 800-821-5570 Fax: 816-224-3080 Website: www.durvet.com Email: info@durvet.com

Vet-A-Mix, A Division of Lloyd, Inc.

604 West Thomas Ave., P.O. Box 130 Shenandoah, IA 51601 Tel.: 712-246-4000 Pedidos: 800-831-0004 Fax: 712-246-5245 Website: www.llovdinc.com Email: info@lloydinc.com

Veterinary Pharmaceuticals Company

División de Pharmaceutical Ventures, Ltd. P.O. Box D 1400 Pomona, NY 10970 Tel.: 845-354-7077 Fax: 845-354-2808

Vetlife

1001 Office Park Rd., Suite 201 West Des Moines, IA 50265 Tel.: 515-224-0788 Pedidos: 888-462-3493 Fax: 515-224-0804 Website: www.vetlife.com Email: info@vetlife.com

Veterinary Products Laboratories

301 W. Osborn Phoenix, AZ 85013 Tel.: 800-720-0032 Pedidos: 800-720-0032 Ext. 2158 Fax: 800-215-5875 Llamada gratuita: 800-241-9545 Website: www.vpl.com Email: info@vpl.com

Vetoquinol USA, Inc.

P.O. Box 685,101 Lincoln Ave. Buena, NJ 08310 Tel.: 856-697-5115 Atención al cliente: 800-267-5707 Fax: 856-697-7465 Website: www.vetoquinolusa.com Email: info@vetoquinolusa.com

Virbac Corporation

6851 Chase Road

P.O. Box 162059 Fort Worth, TX 76161 Tel.: 817-831-5030 Pedidos: 800-338-3659 Fax: 817-831-8327 Website: www.virbac.com

Vortech Pharmaceuticals, Ltd.

Dearborn, MI 48126 Tel.: 313-584-4088 Pedidos: 800-521-4686 Fax: 313-581-8550 Llamada gratuita (en Michigan): 800-372-2714 Llamada gratuita (otros estados y Canadá): 800-521-4686

Wildlife Pharmaceuticals, Inc.

1716 Health Parkway, P.O. Box 2126 Fort Collins, CO 80524 Tel.: 970-484-6267 Fax: 970-484-4941 Website: www.wildpharm.com Email: info@wildpharm.com

Zinpro Corporation

10400 Viking Dr., Suite 240 Eden Prairie, MN 55344-7298 Tel.: 952-983-4000 Pedidos: 800-445-6145 Fax: 952-944-2749 Website: www.zinpro.com Email: zinpro@zinpro.com

Instrucciones para la importación legal de drogas con fines compasivos en los **Estados Unidos**

Las drogas para animales de compañía (no para consumo) disponibles en el comercio de otros países pueden ser importadas legalmente a los Estados Unidos, cuando reúnen los siguientes requisitos:

- La droga no es riesgosa para los animales o para los seres humanos.
- Será usada para la prevención o cura de una enfermedad seria en el animal.
- No hay una droga alternativa que la pueda sustituir (según lo juzgue

- el equipo veterinario de la FDA-CVM).
- El requerimiento se efectuará mediante un veterinario matriculado en el contexto de una relación veterinario-cliente-paciente válida.
- La cantidad de droga que se ha de importar debe ser reducida.
- No hay promoción activa o publicidad de la droga en Estados Unidos para el uso del producto.

Para la asistencia por desaprobación de la importación de un fármaco necesario para uso médico, contactarse con: Sr. Mike Zimmerman, CVM/OSC/ División de drogas compasivas (HFV-235), tel.: (240) 276-9202, fax: (240) 276-9241, o por email a: michael. zimmerman@fda.hhs.gov

Antes de adquirir estos agentes, se debe obtener la aprobación del Centro para Medicina Veterinaria de la FDA (FDA-CVM).

No hay un formulario específico para la solicitud. El FDA-CVM prefiere que el veterinario envíe una carta para la importación personal de la droga en un recetario profesional por fax. Debe contener la siguiente información:

- Cómo se enteró el veterinario de la existencia de la droga.
- Nombre, dirección y teléfono del veterinario.
- Nombre y dirección de la clínica.
- Nombre y dirección del propietario.
- Nombre y especie del paciente (no debe ser un animal destinado a consumo humano).
- Nombre de la droga (si corresponde, denominación comercial y nombre genérico).
- Familia o clase farmacológica (por ej., agente inotrópico para el pimobendan o análogo esteroide para el trilostano).
- Nombre y dirección del proveedor (incluyendo país).
- Estado legal de la droga en el país proveedor (por ej., trilostano: aprobado para empleo en caninos con hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria; pimobendan: aprobado para empleo en caninos con insuficiencia cardíaca congestiva).

- Cantidad de droga a importar. (Nota: deben ser cantidades mínimas, no para comercializar).
- Enfermedad que se ha de tratar.
- Justificar por qué la droga humana o animal aprobada no es adecuada para la condición que se debe tratar.
- Una declaración referida a que: a) se notificará al propietario que la droga no está aprobada; b) la droga no será empleada en animales de consumo, y c) el veterinario acepta comunicarse con la FDA, si se produce alguna reacción adversa.

Una vez completada la carta debe ser remitida a: Sr. Mike Zimmerman, CVM/OSC/División de drogas compasivas (HFV-235), fax: (240) 276-9241.

Si el CVM concede el permiso, el veterinario recibirá una carta de la FDA que autoriza la importación personal de la droga para un paciente específico. El departamento puede revocar la decisión en cualquier momento.

Los veterinarios podrán retener una copia de la carta para sus archivos y enviar una al proveedor o agente aduanero; solicitar que se incluya la carta entre los documentos de embarque. La omisión de esta solicitud entre los documentos podrá demorar o detener el envío al ser interceptado por la U.S. Customs and Border Protection.

Una nueva carta debe ser remitida cada vez por cada solicitud para un paciente específico. Dos fuentes recomendadas (Plumb) para la importación legal de drogas veterinarias son:

Manor Veterinary Exports

Tel. (desde Estados Unidos): 01144-1993-830-278 Email:

johngrippervet@compuserve.com Website:

www.manorveterinaryexports.com

Masters Marketing-USA Office

Tel.: (954) 474-2210 FAX: (954) 474-1395

Email: info@masters-usa.com Website: www.mastersmarketing.com

An

An An An Ap

Arn W Arn

Drogas agrupadas por clase terapeútica/ indicación principal

Cuando las dosis están disponibles para una especie determinada, el siguiente código es empleado entre paréntesis después del nombre de la droga:

A = Aves; pájaros mascotas

B = Bovinos, ganado

C = Gatos, felinos

D = Perros, caninos

Fer = Hurones

H = Caballos, equinos

L = Llamas, camélidos

O = Avestruz, rátidas

Po = Mascotas de bolsillo, conejos, animales pequeños de laboratorio

R = Reptiles/anfibios

Sh = Ovinos/caprinos; oveja/cabra

Sw = Cerdos, porcinos

Z = Vida silvestre/zoológicos

Nota: como algunos fármacos tienen múltiples indicaciones, puede no haber una posología específica para esa indicación para cada especie apuntada.

Antihistamínicos

Cetiricina (D. C.)

Ciproheptadina (D, C, H)

Clemastina, fumarato de (D, C)

Clorfeniramina (D, C, Fer)

Difenhidramina (D, C, Fer, Po, H, B)

Doxepina (D)

Hidroxicina (D, C, Fer, H, A)

Meclicina (D, C, Po)

Pirilamina (D, B, H, Sh, Sw)

Prometacinaq (D, C)

Trimepracina (D)

Tripelenamina (D, C, B, H, Sw)

Drogas del sistema nervioso central

(incluyendo antiinflamatorios, analgésicos, relajantes musculares)

ESTIMULANTES DEL SNC/RESPIRATORIOS

Doxapram (D, C, Po, B, Sw, H)

ANALGÉSICOS, AGONISTAS OPIÁCEOS

Alfentanilo (D)

Codeína, fosfato de (D, C)

Fentanilo (D, C, Po)

Hidromorfona (D, C)

Meperidina (D, C, Fer, Po, Sw, Sh, B, H)

Morfina (D, C, Po, H, Sh, Sw)

Oximorfona (D, C, Fer, H, Sw, P)

Sufentanilo (D, C)

ANALGÉSICOS, AGONISTAS/ **ANTAGONISTAS OPIÁCEOS**

Buprenorfina (D, C, Po, Fer, H)

Butorfanol (D, C, Fer, Po, B, H, A)

Pentazocina (D, Po, Fer, H, Sw)

AGENTES ANTIINFLAMATORIOS/ **ANALGÉSICOS NO ESTEROIDES**

Acetaminofeno (D, Po)

Ácido meclofenámico (H, B)

Ácido tolfenámico (D, C)

Aspirina (D, C, Po, Fer, B, H, Sw, A)

Carprofeno (D, C, Po, H, A)

Colchicina (D)

Dimetil sulfóxido (D, H)

Etodolac (D)

Fenilbutazona (D, B, H, Sw)

Firocoxib (D, H)

Flunixina (D, C, Fer, Po, B, H, A)

Ketoprofeno (D, C, Po, H,A)

Ketorolac trometamina (D, C, Sh, Po)

Meloxicam (D, C)

Naproxeno (D, Po, H)

Piroxicam (D, C, Po)

AGENTES MODIFICADORES DEL COMPORTAMIENTO

Amitriptilina (D, C)

Buspirona (D, C)

Clomipramina, clorhidrato de (D, C)

Clorazepato (D)

Feromonas (D, C, H)

Fluoxetina (D, C)

Fluvoxamina (D, C)

Imipramina (D, C)

Lorazepam (D, C)

Paroxetina, clorhidrato de (D, C)

Sertralina (D, C)

TRANQUILIZANTES/SEDANTES

Acepromacina (D, C, Fer, P, B, H, Sw, Sh)

Alprazolam (D, C)

Azaperona (Sw)

Clordiacepóxido (D, C)

Detomidina (H,B,A)

Diazepam (D, C, Po, A, B, H, Sw, Sh)

Doxepina (D)

Lorazepam (D, C)

Medetomidina (D, C, Po, Fer, A, R)

Midazolam (D, C, Po, A, H)

Promacina (D, C, B, H, Sw)

Romifidina (D, C, H)

Tiletamina/zolazepam (D, C, Po, Fer, H, R, A, Z)

Xilacina (D, C, Fer, Po, B, H, Sh, Z)

AGENTES ANESTÉSICOS, BARBITÚRICOS

Metohexital sódico (D, C)

Pentobarbital (D, C, Po, B, H, Sw, Sh)

Tiopental (D, C, Po, B, H, Sw, Sh)

AGENTES ANESTÉSICOS, INHALATORIOS

Halotano (D, C, Po, H)

Isoflurano (D, C, Po, R, A)

Metoxiflurano (D, C, B, Sh, Sw)

Sevoflurano

AGENTES ANESTÉSICOS, MISCELÁNEOS

Alfentanilo (D)

Amantadina (D, C, H)

Fentanilo (D, C)

Ketamina (D, C, Po, Fer, B, H, Sw, Sh, R, A, Z)

Propofol (D, C, Po, R)

Tiletamina/zolazepam (D, C, Po, Fer, H, A, Z)

Xilacina (D, C, Fer, Po, B, H, Sh, Z)

AGENTES DE REVERSIÓN

Atipamezol (D, Po, A, R)

Flumazenil (D, C)

Naloxona (D, C, Po, H)

Naltrexona (D, C)

Neostigmina (D, C, B, H, Sw, Sh)

Tolazolina (D, C, H, A, Sh, B, Z)

Yohimbina (D, Po, A, B, H, L, Z)

ANTICONVULSIVANTES

Ácido valproico (D)

Bromuros (D, C)

Clonazepam (D, C)

Cloracepato (D, C)

Diazepam (D, C, Po, A, B, H, Sw, Sh)

Felbamato (D)

Fenitoína (D, C, H)

Fenobarbital (D, C, Fer, B, H)

Levetiracetam (D)

Lorazepam (D, C)

Primidona (D, C)

Topiramato (D, C)

Zonisamida (D)

RELAJANTES MUSCULOESQUELÉTICOS

Atracurio (D, C, Po, H)

Baclofeno (D)

Dantroleno (D, C, H, Sw)

Guaifenesina (D, B, H, Sw, Sh)

Metocarbamol (D, C, B, H)

Pancuronio (D, C, Po, Sw)

Succinilcolina (D, C, H)

Vecuronio (D)

Agentes eutanásicos

Pentobarbital/fenitoína (D, C)

Agentes cardiovasculares

AGENTES INOTRÓPICOS

Digitoxina (D, C, H)

Digoxina (D, C, Fer, Po, B, H, A)

Dobutamina (D, C, H)

Inamrinona, lactato de (D, C)

DROGAS ANTIARRÍTMICAS

Amiodarona (D, H)

Disopiramida (D)

Lidocaína (D, C, H)

Mexiletina (D) Procainamida (D, C, H)

Quinidina (D, C, H)

Tocainida (D) Verapamilo (D, C)

ANTICOLINÉRGICOS

Atropina (D, C, B, H, Po, Fer, Sw, Sh, A, R)

Glicopirrolato (D, C, Fer, Po, H)

Hiosciamina (D)

INHIBIDORES DE LA ECA

Benazepril (D, C)

Captopril (D, C) Enalapril (D, C, Fer)

Ramipril (D, C) AGENTES BLOQUEANTES DE

LOS CANALES DEL CALCIO

Amlodipina (D, C)

Diltiazem (D, C, Fer)

Verapamilo (D, C) **AGENTES VASODILATADORES**

Hidralacina (D, C, H)

Isosorbida (D, C)

Isoxsuprina (H) Nitroglicerina (D, C, Fer)

Nitroprúsido (D, C) Sildenafil (D, C)

AGENTES EMPLEADOS

EN EL TRATAMIENTO DEL SHOCK

Dobutamina (D, C, H)

Dopamina

Epinefrina (D, C, H,B,Sh,Sw)

Fenilefrina (D, C, H)

Isoproterenol, clorhidrato de (D, C, H)

AGENTES BLOQUEANTES ALFA-ADRÉNERGICOS

Fenoxibenzamina (D, C, H)

Prazosina (D, C)

AGENTES BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS

Atenolol (D, C, Fer)

Carvedilol (D)

Esmolol (D, C)

Metoprolol (D, C)

Propranolol (D, C, Fer, H)

Sotalol, clorhidrato de (D)

AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

Nitroprúsido (D, C)

Irbesartán (D)

OTROS AGENTES CARDIOVASCULARES

Carnitina (D, C)

Taurina (D, C)

Drogas respiratorias

SIMPATICOMIMÉTICOS

Albuterol (D, H)

Clenbuterol (H)

Efedrina (D, C)

Epinefrina (D, C, H, B, Sh, Sw)

Isoproterenol, clorhidrato de (D, C, H)

Seudoefedrina, clorhidrato de (D)

Terbutalina (D, C, H)

XANTINAS

Aminofilina/teofilina (D, C, Fer, H)

ANTITUSIVOS

Butorfanol (D, C, Fer, Po, B, H, A)

Codeína (D, C)

Hidrocodona (D)

MUCOLÍTICOS

Acetilcisteína (D, C)

OTROS AGENTES RESPIRATORIOS

Cromolín sódico (H)

Ipratropio, bromuro de (H)

Zafirlucast (C)

Riñón y vías urinarias

DIURÉTICOS, INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Acetazolamida (D, C, B, H, Sh, Sw)

Diclorfenamida (D, C)

Metazolamida (D)

DIURÉTICOS TIACIDAS

Clorotiacida (D, B)

Hidroclorotiacida (D, C, B)

DIURÉTICOS DEL ASA

Ácido etacrínico (D, C)

Furosemida (D, C, Fer, Po, B, H, A, R)

Torsemida (D. C)

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Espironolactona (D, C)

Triamtereno (D)

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Glicerina, para uso oral (D, C)

Manitol (D, C, B, Sw, Sh, H)

AGENTES PARA LA INCONTINENCIA/ RETENCIÓN URINARIA

Baclofeno (D)

Betanecol (D, C, H, R)

Efedrina (D, C)

Fenilpropanolamina (D, C)

Fenoxibenzamina (D, C, H)

Flavoxato (D)

Imipramina (D, C)

Oxibutinina (D, C)

Seudoefedrina, clorhidrato de (D)

ALCALINIZANTES URINARIOS

Bicarbonato de sodio (D, C, H, B, Sh, A)

ACIDIFICANTES URINARIOS

Amonio, cloruro de (D, C, H, B, Sh)

Metionina (D, C, B, H)

AGENTES PARA LA UROLITIASIS

Ácido acetohidroxámico (D)

Alopurinol (D, C, A)

Amonio, cloruro de (D, C, H, B, Sh)

Citrato, sales de (D)

Metionina (D, C, B, H)

Tiopronina (D)

AGENTES RENALES/URINARIOS

MISCELÁNEOS Amitriptilina (C)

Pentosano (C)

Probenecida (R)

Agentes gastrointestinales

AGENTES ANTIEMÉTICOS

Clorpromacina (D, C, B, H, Sw, Sh)

Difenhidramina (D, C, B)

Dimenhidrinato (D, C)

Granisetrón (D, C)

Maropitant (D, C)

Meclicina (D, C, Po)

Metoclopramida (D, C, Po, H)

Mirtazapina (D, C)

Ondansetron (D, C)

Proclorperacina (D, C)

Prometacina (D, C)

ANTIÁCIDOS

Aluminio, hidróxido de (D, C, Po, B, H)

Bicarbonato de sodio (D, C, H, B, Sh, A)

Calcio, sales de, orales (D, C, B, H, Sh, Sw, A, R)

ANTAGONISTAS H,

Cimetidina (D, C, Fer, Po, B, H, Sw, R)

Famotidina (D, C, Fer, H)

Nizatidina (D. C)

Ranitidina (D. C. H)

PROTECTORES DE LA MUCOSA GÁSTRICA

Sulcralfato (D. C. Fer, H. R)

ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINA E

Misoprostol (D)

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Omeprazol (D, C, H, Sw)

Pantoprazol (D, C, H)

ESTIMULANTES DEL APETITO

Ciproheptadina (D, C, H)

Diazepam (D, C, Po, A, B, H, Sw, Sh)

Mirtazapina (D, C)

Oxazepam (C)

ANTIESPASMÓDICOS/ANTICOLINÉRGICOS **GASTROINTESTINALES**

Aminopentamida (D, C)

Hiosciamina (D)

N-butilescopolamina, bromuro de (H)

Propantelina (D, C, H)

ESTIMULANTES GASTROINTESTINALES

Cisaprida (D, C, Po, H)

Domperidona (D, C, H)

Metoclopramida (D, C, Po, H) Neostigmina (D, C, B, H, Sw, Sh)

ENZIMAS DIGESTIVAS

Pancrelipasa (D, C, Po, A)

LAXANTES

Bisacodil (D, C)

Docusato (D, C, H)

Lactulosa (D, C, A)

Laxantes salinos/hiperosmóticos (D)

Psyllium (D, C, H)

Magnesio, hidróxido de (D, C, B, H, Sw, A)

Vaselina (D, C, Po, B, H, Sw, Sh, A)

ANTIDIARREICOS

Bismuto, subsalicilato de (D, C, B, H, Fer, Sw)

Caolín/pectina (D, C, Fer, Po, B, H, Sw, Sh, A)

Difenoxilato/atropina (D, C, Po)

Loperamida (D, C, Po) Paregórico (D, C, H, B)

EMÉTICOS

Apomorfina (D, C)

Ipecacuana, jarabe de (D, C)

Peróxido de hidrógeno (D, C)

Xilacina (C)

DROGAS GASTROINTESTINALES MISCELÁNEAS

Bismuto, subsalicilato de (D, C, B, H, Fer, Sw)

Budesonida (D, C)

Dirlotapida (D)

Glutamina (D, C)

Olsalacina sódica (D)

Sulfasalacina (D, C, Fer) Ursodiol (D. C)

Hormonas/reproducción/endocrinología

HORMONAS SEXUALES, ESTRÓGENOS

Dietilestilbestrol (DES) (D)

Estradiol (D, C, B, H)

HORMONAS SEXUALES, PROGESTINAS

Altrenogest (D, H)

Medroxiprogesterona (D, C, A)

Megestrol acetato (D, C)

HORMONAS SEXUALES, ANDRÓGENOS Danazol (D. C)

Metiltestosterona (D, C)

Mibolerona (D, C)

Testosterona (D, C, B)

ESTEROIDES ANABÓLICOS

Boldenona (H) Estanozolol (D, C, Fer, Po, H, Sh, A, R)

Nandrolona (D, C)

HORMONAS DE LA PITUITARIA POSTERIOR

Desmopresina (D, C) Vasopresina (D, C)

OXITÓCICOS

Oxitocina (D. C. Po. B. H. Sw. Sh. A. R)

ESTEROIDES ADRENOCORTICALES Corticotropina (ACTH) (D, C, B, H, A)

Cosintropina (D, C)

MINERALOCORTICOIDES Desoxicorticosterona, pivalato de (D, C)

Fludrocortisona (D, C)

GLUCOCORTICOIDES Betametasona (D)

Dexametasona (D, C, Po, B, H, Sw, L, A, R)

Fludrocortisona (D, C)

Flumetasona (D, C, H)

Hidrocortisona (D, C, B, H) Isoflupredona (B, H, Sw)

Metilprednisolona (D, C, H)

Prednisolona (D, C, Po, Fer, B, H, L, Sw, A, R)

Prednisona (D, C, Po, Fer, B, H, L, Sw, A, R) Triamcinolona (D, C, B, H)

INHIBIDORES DE ESTEROIDES ADRENALES

Ketoconazol (D, C, Po, A, R)

Mitotano (D, Fer)

Selegilina (D) Trilostano (D)

AGENTES ANTIDIABÉTICOS

Acarbosa (D, C)

Clorpropamida (D, C)

Gliburida (C)

Glipizida(C)

Insulina (D, C, Fer, B, H, A)

AGENTES HIPERGLUCEMIANTES

Diazóxido, oral (D, C, Fer)

Glucosa/dextrosa

Octreotida, acetato de (D, Fer)

HORMONAS TIROIDEAS

Levotiroxina (D, C, H, A, R)

Liotironina (D, C)

Tirotropina/TSH (D, C, H)

DROGAS ANTITIROIDEAS

Carbimazol (C)

Ipodato sódico (C)

Metimazol (D, C)

PROSTAGLANDINAS

Cloprostenol (B, H, Sw, Sh)

Dinoprost (D, C, B, H, Sw, Sh)

DROGAS ENDOCRINAS/REPRODUCTIVAS MISCELÁNEAS

Aglepristona (D, C)

Bromocriptina (D, H)

Finasterida (D)

Gonadorelina (D, C, Fer, B, Sh)

Gonadotropina coriónica-hCG (D, C, Fer, Po, B,

Hormona foliculoestimulante (D, C, B, H, Sh, Sw, Po)

Leuprolida (Fer, A)

Melatonina (D)

Mibolerona (D)

Octreotida, acetato de (D, Fer)

Somatotropina (D)

Drogas antiinfecciosas

ANTIPARASITARIOS

Albendazol (D, C, Po, B, Sw, Sh, A)

Clorsulon (B,Sh,L)

Diclorvos (D, C, Po, B, H)

Dietilcarbamacina (D, C, Fer, B)

Diminaceno (D, C, H, B, Sh)

Doramectina (B)

Emodepsida + praziquantel (C)

Eprinomectina (C)

Epsiprantel (D, C)

Fenbendazol (D, C, Po, B, H, Sw, Sh, L, A, R)

Fentión (D, B, Sw)

Furazolidona (D, C, H)

Imidocarb (D, C, Sh)

Ivermectina (D, B, Fer, Po, H, Sw, Sh, L, A, R)

Levamisol (D, C, Po, B, L, Sw, Sh, A)

Lufenuron (D, C, Po)

Meglumina, antimionato de (D)

Melarsomina (D)

Metronidazol (D, C, Fer, Po, H, A, R)

Milbemicina, oxima de (D, C)

Morantel (B, Sh)

Moxidectina (D, H, B)

Nitenpiram (D)

Oxfendazol (H, B, Sw, Sh)

Oxibendazol (H, B, Sw, Sh)

Piperacina (D, C, Po, H, B, Sw, A)

Ponazuril (H)

Praziquantel (D, C, Po, Sh, L, A, R)

Primaquina (C)

Pirantel (D, C, Po, H, Sw, B, L, A, Sh)

Pirimetamina (D, C, H)

Pirimetamina + sulfadiacina (H)

Quinacrina (D, C)

Ronidazol (C)

Selamectina (D, C)

Tiabendazol (D, Po, B, H, Sw, Sh, L, A)

Tinidazol (D)

AGENTES ANTICOCCIDIOS

Amprolio (D, C, Po, B, Sw, Sh, A)

Decoquinato (D, B, Sh, L)

Toltrazuril (D, C, A, H)

ANTIBIÓTICOS AMINOCICLITOLES

Amikacina (D, C, B, Fer, Po, H, A, R)

Apramicina (D, B)

Espectomicina (D, C, B, H, Sw, A)

Gentamicina (D, C, Fer, Po, H, Sw, A, R)

Neomicina (D, C, Po, Fer, B, H, Sw, Sh, A, R) Tobramicina (D, C, H, A, R)

ANTIBIÓTICOS CEFALOSPORINAS

Cefaclor (D, C)

Cefadroxil (D, C, Fer)

Cefalexina (D, C, Po, Fer, H, A)

Cefalotina sódica (D, C, B, H, A, R)

Cefapirina (D, C, B, H)

Cefazolina (D, C, H)

Cefepima (D, H)

Cefixima (D)

Cefoperazona (D, H)

Cefotaxima (D, C, H, A, R)

Cefotetan disódico (D, C)

Cefoxitina (D, C, H)

Cefpodoxima proxetil (D, C)

Ceftazidima (D, C,R)

Ceftiofur (D, C, A, B, H, R)

Ceftriaxona (D, C, H)

Cefuroxima (D)

Cefalexina (D, C, Po, Fer, H, A)

ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS

Azitromicina (D, C, Po)

Eritromicina (D, C, Fer, A, B, H, Sw, Sh)

Tilosina (D, C, Fer, Po, B, Sw, Sh, A, R)

Tulatromicina (B, Sw)

ANTIBIÓTICOS PENICILINAS

Amoxicilina (D, C, Po, Fer, B, H, A, R)

Amoxicilina/clavulanato (D, C, H, Fer, A)

Ampicilina (D, C, B, H, Fer, Sw, Po, A, R)

Ampicilina/Sulbactam (D, C)

Carbenicilina (D, C, Po) Cloxacilina (D, C, B)

Dicloxacilina (D, C, Fer, B)

Oxacilina (D, C, H)

Penicilina G (D, C, Fer, Po, B, H, Sw, A)

Penicilina V (D, C, H)

Piperacilina (D, C, H, A, R)

Piperacilina/Tazobactam (D, C, A)

Ticarcilina/Clavulanato (D, C)

ANTIBIÓTICOS TETRACICLINAS

Clortetraciclina (D, C, Po, A, B, Sw)

Doxiciclina (D, C, Po, H, A, R)

Minociclina, clorhidrato de (D, C)

Oxitetraciclina (D, C, B, Po, Sw, Sh, H, A, R) Tetraciclina (D, C, Fer, Po, B, Sh, H, Sw, A)

ANTIBIÓTICOS LINCOSAMIDAS

Clindamicina (D, C, Fer)

Lincomicina (D, C, Fer, Sw)

Pirlimicina (B)

Tilmicosina (B, Po)

ANTIBIÓTICOS QUINOLONAS

Ciprofloxacina (D, C, Fer, Po, A)

Danofloxacina (B)

Difloxacina (D)

Enrofloxacina (D, C, H, B, Fer, Po, R, A)

Ibafloxacina (D, C)

Marbofloxacina (D)

Orbifloxacina (D, C)

ANTIBIÓTICOS SULFONAMIDAS

Sulfaclorpiridacina (B, Sw, A)

Sulfadiacina/trimetoprima (D, C, Fer, Po, B, H, Sw,

Sulfadimetoxina (D, C, Fer, Po, B, H)

Sulfadimetoxina/ormetropima (D)

Sulfametoxazol/trimetoprima(D, C, Fer, Po, B, H, Sw. A. R)

ANTIBACTERIANOS MISCELÁNEOS

Aztreonam (Peces)

Cloranfenicol (D, C, Po, Fer, H, A, R)

Etambutol (D, C, A)

Ertapenem (D, C)

Florfenicol (D, C, B)

Imipenem/cilastatina (D, C, H)

Isoniazida (D)

Metenamina (D, C)

Metronidazol (D, C, Po, Fer, H, A, R)

Nitrofurantoína (D, C, H)

Novobiocina (D, B)

Rifampina (D, C, H)

Tiamulina (Sw)

Tinidazol (D, C, H)

Yoduro, sodio (D, C, B, Sh, H)

AGENTES ANTIFÚNGICOS

Anfotericina B (D, C, H, Po, L, A, R)

Caspofungina (D, C)

Flucitosina (D, C, A)

Fluconazol (D, C, Po, A) Griseofulvina (D, C, Po, B, H, Sw, A)

Itraconazol (D, C, Po, A, H)

Ketoconazol (D, C, Po, A, R) Nistatina (D, C, H, A, R)

Terbinafina, clorhidrato de (D, C, A)

Voriconazol (D) AGENTES ANTIVIRALES

Aciclovir (A, C)

Amantadina (D, C, H) Famciclovir (C)

Interferón-alfa (D, C)

Interferón-omega (D, C) Oseltamivir (D, H)

Zidovudina (AZT) (C)

Agentes modificadores de la sangre ANTICOAGULANTES/ANTITROMBÓTICOS

Aspirina (D, C)

Clopidogrel (C)

Estreptocinasa (D)

Heparina (D, C, H) Warfarina (D, C, H)

AGENTES ERITROPOYÉTICOS

Ácido fólico (D, C, H) Cianocobalamina (D, C, H, Sw)

Darbepoyetina (D, C)

Epoyetina alfa (eritropoyetina) (D, C, Fer, Po)

Hierro dextrán (D, C, Fer, Sw, A) Sulfato ferroso (D, C, B, H, Sw, Sh)

MISCELÁNEOS

Ácido aminocaproico (D) Filgrastim (D, C)

Fitonadiona (D, C, Po, H, B, Sw, Sh, A)

MODIFICADORES SANGUÍNEOS

Gemfibrozil (D, C) Hemoglobina glutamérica (D)

Pentoxifilina (D, H) Protamina, sulfato de (D, C, B)

Modificadores hidroelectrolíticos

Antiácidos de aluminio (D, C)

Calcio, acetato de (D, C)

Calcio sales (D, C, B, H, Sh, Sw, A, R)

Calcitonina (D, R)

Calcitriol (D, C)

Dextrán (D)

Dihidrotaquisterol (D, C)

Ergocalciferol (D, C)

Etidronato (D, C)

Fosfato (D, C)

Glicerina, oral (D, C)

Hetalmidón (D, C)

Magnesio, sulfato de, parenteral (D, C, B, H, Sh, Sw)

Manitol (D, C, B, Sw, Sh, H)

Potasio (D, C)

Sevelamer, clorhidrato de

Sulfonato sódico de poliestireno (D)

Antineoplásicos

AGENTES ALQUILANTES

Busulfano (D, C)

Carboplatino (D, C)

Ciclofosfamida (D, C, Sh)

Cisplatino (D)

Clorambucilo (D, C, H)

Dacarbacina (D)

Ifosfamida (D, C)

Lomustina (D)

Mecloretamina (D) Melfalan (D, C)

Tiotepa (D)

ANTIMETABOLITOS

Citarabina (D, C)

Fluorouracilo (5-FU) (D, C)

Mercaptopurina (D)

Metotrexato (D, C)

Tioguanina (D, C)

ANTIBIÓTICOS

Bleomicina (D, C)

Dactinomicina (D)

Doxorrubicina (D, C, Fer)

Estreptozocina (D)

INHIBIDORES MITÓTICOS

Vinblastina (D, C)

Vincristina (D, C)

ANTINEOPLÁSICOS MISCELÁNEOS

Asparaginasa (D, C)

Hidroxiurea (D, C)

Mitoxantrona (D, C)

Piroxicam (D, C, Po)

Inmunomoduladores

DROGAS INMUNOSUPRESORAS

Azatioprina (D, C)

Ciclosfosfamida (D, C, Sh)

Ciclosporina (D, C)

Dexametasona (D, C, Po, B, H, Sw, L, A, R)

Flumetasona (D, C, H)

Leflunomida (D, C)

Mercaptopurina (D)

Metilprednisolona (D, C, H)

Metotrexato (D, C)

Micofenolato (D)

Prednisolona (D, C, Po, Fer, B, H, L, Sw, A, R)

Prednisona (D, C, Po, Fer, B, H, L, Sw, A, R)

Triamcinolona D, C, B, H)

COMPUESTOS DE ORO

Auranofin (D)

Aurotioglucosa (D, C, H)

Oro, tiomalato sódico de (D, C)

INMUNOESTIMULANTES

Acemanano (D, C)

Inmunomodulador micobacteriano de fracción de

pared celular (D, H)

Lisado estafilocócico (D)

Virus inmunomodulador Parapox ovis (H)

Antidotos

Acetilcisteína (D, C)

Amonio, molibdato de (Sh)

Amonio, tetratiomolibdato de (Sh)

Antiveneno Crotalidae (D, C, H)

Antiveneno para araña viuda negra (D, C)

Antiveneno para víbora de coral (D, H)

Atipamezol (D, Po, A, R)

Azul de metileno (D, C, B, Sh)

Carbón, activado (D, C, H, B, Sh)

Cinc, acetato/sulfato de (D, C)

Deferoxamina (D, C)

Dimercaprol (D, C, H, B)

Edetato calcio disódico (D, C, Po, H, A, B, Sw)

Etanol (D, C)

Fisostigmina (D, H)

Fitonadiona (D, C, Po, B, H, Sw, Sh, A)

Fomepizol (D)

Leucovorina cálcica (D, C, H)

Naloxona (D, C, Po, H)

Penicilamina (D, C)

Piridoxina (D, C) Pralidoxima (D, C, B, H)

Protamina, sulfato de (D, C, B)

Sodio, sulfato de (B, Sh, Sw)

Sodio, tiosulfato de (H, B, Sh)

Succimero (D, A)

Sulfonato sódico de poliestireno (D)

Tiamina (D, C, B, H, Sw, Sh)

Trientina, clorhidrato de (D)

Agentes osteoarticulares

Alendronato sódico (D, C)

Alopurinol (D, C, A)

Etidronato (D, C)

Glucosaminoglicanos polisulfatados (PSGAG)

(H, D, C, Po)

Hialuronato (D, H)

Pentosano, polisulfato sódico de (D, C, H)

Tiludronato disódico (H)

Agentes dermatológicos (sistémicos)

Ácidos grasos, esenciales (D, C)

Acitretina (D, C)

Isotretinoína (D, C)

Pentoxifilina (D, H)

Vitaminas y minerales/nutrientes

Ácido ascórbico (C, Po, H, B)

Ácido fólico (D, C, H)

Ácidos grasos, esenciales (D, C)

Carnitina (D, C)

Cianocobalamina (D, C, H, Sw) Cinc acetato/sulfato (D, C)

Niacinamida (D)

Piridoxina (D, C)

Tiamina (D, C, B, H, Sw, Sh)

Triglicéridos de cadena media (D) Vitamina E/selenio (D, C, B, Sw, Sh, H)

Estimulantes musculares colinérgicos

Edrofonio, cloruro de (D, C)

Piridostigmina (D, C)

Acidificantes sistémicos

Acetazolamida (D, C, B, H, Sh, Sw)

Ácido acético (B, Sh, H)

Alcalinizantes sistémicos

Bicarbonato de sodio (D, C, H, Sh, A)

Sin clasificar

Ácido aminocaproico (D) Colchicina (D)